

BEST AVAILABLE COPY

wo9849144/pn

L1 ANSWER 1 OF 1 WPINDEX COPYRIGHT 2001 DERWENT INFORMATION LTD
 ACCESSION NUMBER: 1998-610024 [51] WPINDEX
 DOC. NO. CPI: C1998-182855
 TITLE: New dihydropyridine derivatives are selective N-type calcium channel inhibitors - cerebral infarction, encephalopathy, Alzheimer's disease, AIDS related disorders and pain.
 DERWENT CLASS: B03
 INVENTOR(S): NIWA, S; ONISHI, T; UNEYAMA, H
 PATENT ASSIGNEE(S): (AJIN) AJINOMOTO CO INC; (AJIN) AJINOMOTO KK
 COUNTRY COUNT: 82
 PATENT INFORMATION:

PATENT NO	KIND	DATE	WEEK	LA	PG	MAIN IPC
WO 9849144	A1	19981105 (199851)*	JA 148	C07D211-90	<--	
RW: AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG ZW						
W: AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU CZ DE DK EE ES FI GB GE GH GM GW HU ID IL IS JP KE KG KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT UA UG US UZ VN YU ZW						
AU 9870806	A	19981124 (199914)		C07D211-90		
EP 985667	A1	20000315 (200018)	EN	C07D211-90		
R: AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI NL PT SE						
CN 1261348	A	20000726 (200057)		C07D211-90		
JP 10546813	X	20001031 (200059)		C07D211-90		
KR 2001020267	A	20010315 (200157)		C07D211-80		

APPLICATION DETAILS:

PATENT NO	KIND	APPLICATION	DATE
WO 9849144	A1	WO 1998-JP1878	19980423
AU 9870806	A	AU 1998-70806	19980423
EP 985667	A1	EP 1998-917654	19980423
		WO 1998-JP1878	19980423
CN 1261348	A	CN 1998-806564	19980423
JP 10546813	X	JP 1998-546813	19980423
		WO 1998-JP1878	19980423
KR 2001020267	A	KR 1999-709867	19991025

FILING DETAILS:

PATENT NO	KIND	PATENT NO
AU 9870806	A Based on	WO 9849144
EP 985667	A1 Based on	WO 9849144
JP 10546813	X Based on	WO 9849144

PRIORITY APPLN. INFO: JP 1997-109283 19970425
 INT. PATENT CLASSIF.:

MAIN: C07D211-80; C07D211-90

SECONDARY: A61K031-445

BASIC ABSTRACT:

WO 9849144 A UPAB: 19981223

Dihydropyridine derivatives of formula (I) and their salts are new: A =

THIS PAGE BLANK (USPTO)

BEST AVAILABLE COPY

1-naphthyl, 2-naphthyl, thiophen-2-yl, furan-3-yl, furan-2-yl, pyridin-4-yl, pyridin-3-yl, pyridin-2-yl or a group of formula (i): R1-R10 = H, halo, OH, COOH, amino, CN, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkylamino, lower alkylthio, lower alkanoyl, lower hydroxyalkyl, lower hydroxyalkoxy, lower hydroxyalkenyl, lower haloalkyl, lower haloalkenyl, aryl-lower alkoxy, lower alkoxy carbonyl, or aroyl; R1, R3, R5 = R10 may also be NO₂; B = carbamoyl, CN, NO₂, acetyl or COOH; C' = , Me, Et or dimethoxymethyl; D = H, lower alkyl, lower hydroxyalkyl or aryl-lower alkyl; E = H, Me, Et, dimethoxymethyl or CN; F' = thiophen-3-yl, thiophen-2-yl, furan-3-yl, furan-2-yl, pyridin-4-yl, pyridin-3-yl, pyridin-2-yl or a group of formula (ii): X = CH₂, CH₂CH₂, CH=CH, C triple bond C; Y = CH₂C triple bond C, CH₂CONH, (CH₂)₃, CH₂CH=CH,)CH₂)₄, CH₂CH=C(Ph), CH₂CMe=CH, CH₂-(cyclopropyl-1,2-diyl), CH₂CH₂O, or (CH₂)₃O; or 2 of R1-R3 - a ring;

USE - (I) are selective N calcium channel inhibitors and are useful for treating diseases related to type N calcium channels such as cerebral infarction, encephalopathy caused by ischaemia occurring in an acute phase after the onset of cerebral haemorrhage, Alzheimer's disease, AIDS related disorders, Parkinson's disease, nerve disorders due to head injuries, irritable bowel syndrome, bronchial asthma, myocardial insufficiency, migraine, occlusive vascularitis, post surgical pain, internal pain, progressive neurodegenerative disease, ethanol withdrawal symptoms, stress related heart problems and cerebrovascular disorders due to amyotrophic lateral sclerosis.

Dwg.0/0

FILE SEGMENT: CPI

FIELD AVAILABILITY: AB; DCN

MANUAL CODES: CPI: B07-D04C; B14-C01; B14-E10C; B14-F02B2; B14-J01A3; B14-J01A4; B14-K01A; B14-N16; B14-S01

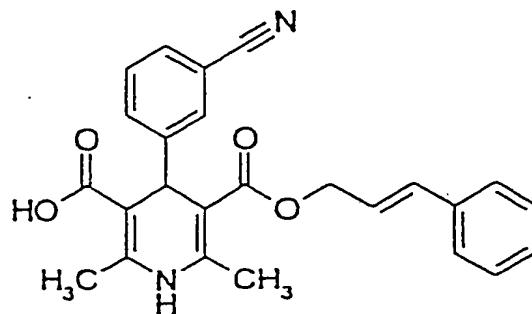
THIS PAGE BLANK (USPTO)



(51) 国際特許分類6 C07D 211/90, A61K 31/445	A1	(11) 国際公開番号 WO98/49144
		(43) 国際公開日 1998年11月5日(05.11.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/01878		
(22) 国際出願日 1998年4月23日(23.04.98)		
(30) 優先権データ 特願平9/109283 1997年4月25日(25.04.97)	JP	(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 味の素株式会社(AJINOMOTO CO., INC.)(JP/JP) 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo, (JP)		
(72) 発明者 ; および (73) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 畠山 寿之(UNEYAMA, Hisayuki)(JP/JP) 丹羽 駿司(NIWA, Seiji)(JP/JP) 大西 駿之(ONISHI, Tomoyuki)(JP/JP) 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1番1号 味の素株式会社 中央研究所内 Kanagawa, (JP)		
(74) 代理人 弁理士 中村 稔, 外(NAKAMURA, Minoru et al.) 〒100-8355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル646号 Tokyo, (JP)		

(54) Title: NOVEL DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称 新規ジヒドロピリジン誘導体

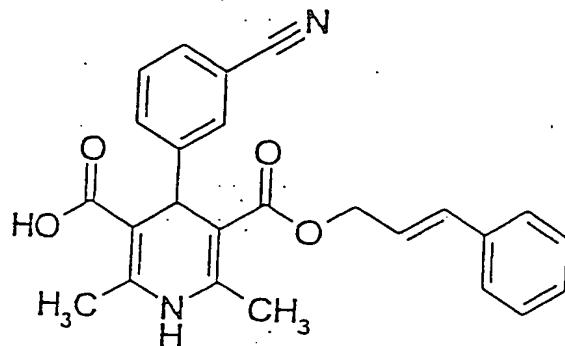


(57) Abstract

A novel dihydropyridine derivative represented by formula (I), analogues thereof, and pharmaceutically acceptable salts of these can exhibit selective inhibitory activities against type N calcium channels and are usable as remedies for various diseases related to type N calcium channels, such as cerebral infarction, encephalopathy caused by ischemia occurring in an acute phase after the onset of cerebral hemorrhage, and Alzheimer's disease.

(57)要約

下記式のジヒドロピリジン誘導体、その類縁体及びこれらの医薬的に許容しうる塩は、N型カルシウムチャネルに選択的な阻害活性を示し、これをN型カルシウムチャネルに関する脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマーなどの各種疾病の治療薬として用いる。



PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AM	アルメニア	FR	フランス	LS	レソト	SL	シニラ・レオネ
AT	オーストリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SN	セネガル
AU	オーストラリア	GB	英國	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	TD	チエード
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	TC	トーゴ
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドavia	TJ	タジキスタン
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BF	ブルガニア・ファン	CN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BC	ブルガリア	CW	ギニア・ビサオ	ML	共和国	TT	トリニダッド・トバゴ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MN	マリ	UA	ウクライナ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	US	米国
CA	カナダ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	VN	ヴィエトナム
CG	コンゴ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	YU	ユーゴースラビア
CH	スイス	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CI	コートジボアール	IT	イタリア	NO	ノールウェー		
CM	カメルーン	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CN	中国	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KC	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
CZ	チニシコ	KR	韓国	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	SD	スードン		
DK	デンマーク	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		
ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア		

明細書

新規ジヒドロピリジン誘導体

発明の背景

本発明は新規なジヒドロピリジン誘導体及び医薬品としてのジヒドロピリジン誘導体の使用に関するものである。脳梗塞、脳出血（クモ膜下出血を含む）などの発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患（progress neurodegenerative disease）、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷や糖尿病あるいは閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内蔵痛などの種々の痛み、気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患、気分障害及びエタノール嗜癖禁断症状などの薬物嗜癖禁断症状などの病態時にN型カルシウムチャネルの活性化の関与が示されており、本発明の化合物はそのN型カルシウムチャネル活性化に対する阻害作用を示し、これにより上記疾患の治療薬として有用な化合物に関する。

カルシウムチャネルは現在L、N、P、Q、R、T型サブタイプに分類され、各サブタイプは臓器特異的に分布している。特にN型カルシウムチャネルは、中枢神経、末梢神経及び副腎隨質細胞に広く分布しており、神経細胞死、血中カテコラミン動態制御、知覚などの感覚制御に関与していることが知られている。

N型カルシウムチャネルを選択的に阻害するペプチド、オメガコノトキシンGVIAおよびそのオメガコノトキシンMVIIAは脳スライス標本からの興奮性神経伝達物質の放出を抑制し、動物実験においても脳血管障害時の神経細胞壞死の進展を防止することが確認されており、臨床的にN型カルシウムチャネル阻害作用を持つ化合物は脳梗塞、脳出血（クモ膜下出血を含む）などの発症後急性期の虚

血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害の治療に有効であると考えられている。また、オメガコノトキシンMVIIAはホルマリン惹起疼痛、ホットプレート疼痛、末梢神経ニューロパシーによる疼痛等を動物実験で抑制することが確認されていることから、臨床的に脊髄損傷、糖尿病あるいは閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内蔵痛などの種々の痛みに有効であると考えられている。さらに、オメガコノトキシンGVIAは培養交感神経説細胞からのカテコラミン放出、支配神経の電気刺激による摘出血管の収縮反応し、イヌ副腎隨質からのカテコラミン分泌亢進等のを抑制することから、N型カルシウムチャンネル阻害作用を持つ化合物は臨床的に気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患に有効と考えられている (Neuropharmacol., 32, 1141(1993))。

これまでN型カルシウムチャンネルに選択的に作用する幾つかのペプチド性および非ペプチド性の化合物が開示されているが (例えばWO 9313128)、いずれも実際の薬剤としての使用には至っていない。また、これまでのN型カルシウムチャネルに作用する化合物はN型以外のカルシウムチャネルにも作用を示すものがあり (British Journal of Pharmacology. 122(1) 37-42, 1997)、例えば降圧作用に非常に関連のあるL型カルシウムチャネルに対しても拮抗作用を示す化合物はN型拮抗薬の適応症 (脳卒中、神経痛、末期癌や脊髄損傷時の痛み止めなど) には禁忌であった。

発明の開示

本発明はN型カルシウムチャンネルに選択的に拮抗作用を有する新規化合物を提供することを目的とする。

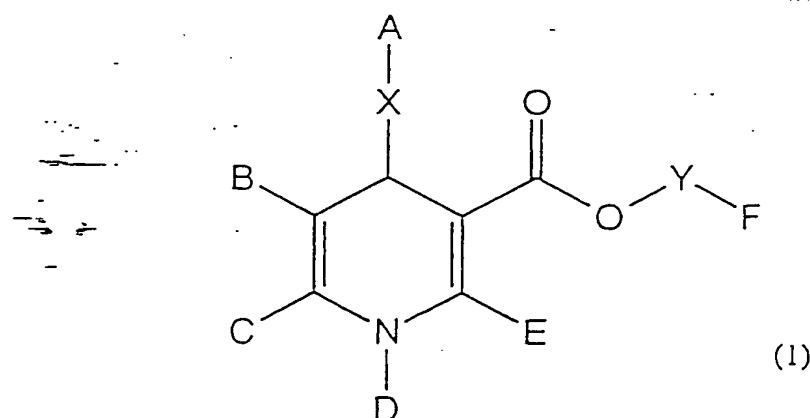
本発明は、又、N型カルシウムチャンネル拮抗剤を提供することを目的とする。

本発明は、又、脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内蔵痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状いずれかの治療剤を提供することを目的とする。

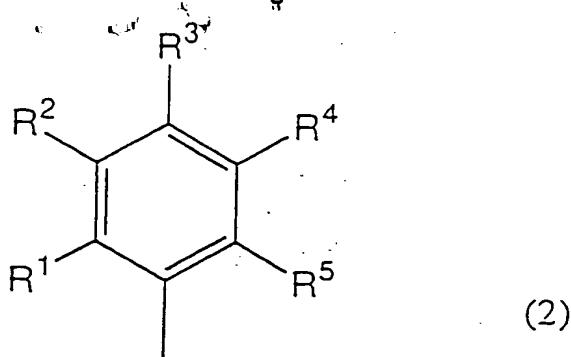
本発明の上記及び他の目的は、以下の記載及び実施例から明らかとなるであろう。

本発明者らは、上記の課題を解決するために、種々のジヒドロピリジン誘導体を合成し、新規に合成した化合物及び公知のジヒドロピリジン誘導体についてそのN型カルシウム電流阻害作用を調べた結果、ある特定の新規なジヒドロピリジン誘導体が選択的に優れたN型カルシウムチャネル拮抗作用を有することを見出し、本発明を完成するにいたった。

すなわち、本発明は、下記一般式(1)で示されるジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を提供する。



(Aは下記一般式(2)、1-ナフチル、2-ナフチル、チオフェン-2-イル、フラン-3-イル、フラン-2-イル、ピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イルのいずれかを表し、



(式中 R^1 、 R^3 、 R^5 はそれぞれ同じでも異なっても良く、
 水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、シアノ基、ニ
 トロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニ
 尔基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒド
 ロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニ
 尔基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アル
 ケニル基、アリール低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、またはア
 ロイル基を表し、

R^2 、 R^4 はそれぞれ同じでも異なっても良く、
 水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、シアノ基、低
 級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級
 アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級
 アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロ
 ゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、
 アリール低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、またはアロイル基を
 表す。)

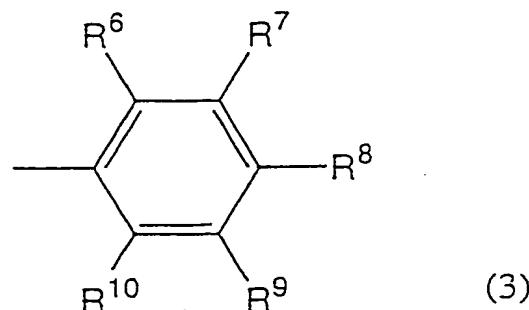
B はカルバモイル基、シアノ基、ニトロ基、アセチル基、カルボキシル基を表
 し、

C は水素原子、メチル基、エチル基、ジメトキシメチル基を表し、

D は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アリール低級ア

ルキル基を表し、

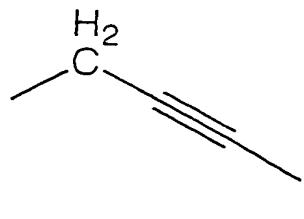
Eは水素原子、メチル基、エチル基、ジメトキシメチル基、シアノ基を表し、
Fは下記一般式(3)、チオフェン-3-イル、チオフェン-2-イル、フラン-3-イル、フラン-2-イル、ピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、
ピリジン-2-イルのいずれかを表し、



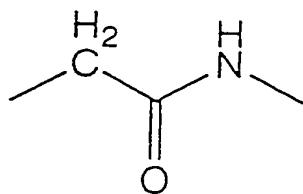
(式中R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰はそれぞれ同じでも異なっても良く、
水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、シアノ基、ニ
トロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニ
ル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒド
ロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニ
ル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アル
ケニル基、アリール低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、またはア
ロイル基を表す。)

Xは原子間結合、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH=CH-、-C≡C-を表し、

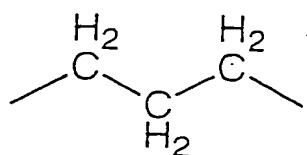
Yは下記一般式(4)～(13)のいずれかを表す。



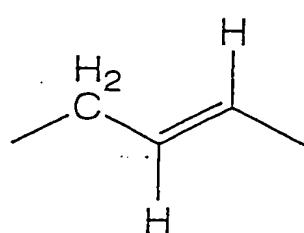
(4)



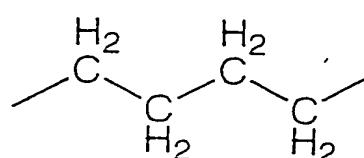
(10)



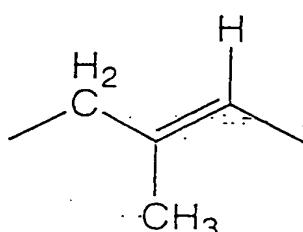
(5)



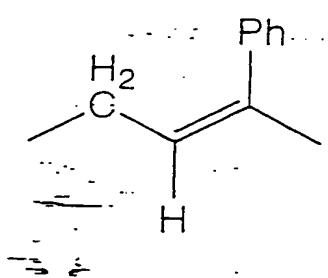
(11)



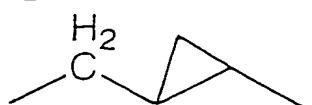
(6)



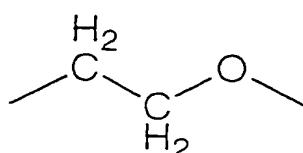
(12)



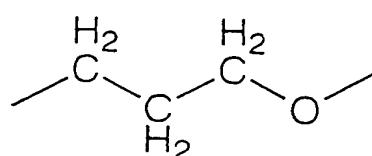
(7)



(8)



(13)



(9)

但し、R¹～R³はいずれか二つが結合して環を形成してもよい。]

本発明では、上記一般式(1)において、A、C、D、E及びXが上記と同じであり、

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵はそれぞれ同じでも異なっても良く、

水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、または低級アルコキシカルボニル基を表わし、但し、R²またはR⁴のいずれかは必ずニトロ基であり、

Bはカルバモイル基、ニトロ基、アセチル基を表し、

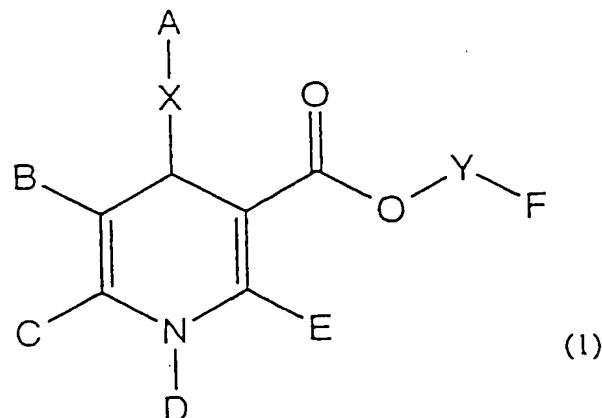
Fは一般式(3)、シクロヘキシル基、チオフェン-3-イル、チオフェン-2-イル、フラン-3-イル、フラン-2-イル、ピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イルのいずれかを表し、

R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰はそれぞれ同じでも異なっても良く、

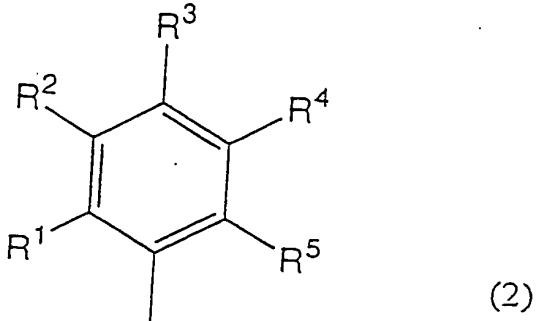
水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、または低級アルコキシカルボニル基を表し、

Yが一般式(4)～(12)のいずれかを表わす化合物をも提供する。

また本発明は、下記一般式(1)で示されるジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤を提供する。



(Aは下記一般式(2)、1-ナフテル、2-ナフチル、チオフェン-3-イル、チオフェン-2-イル、フラン-3-イル、フラン-2-イル、ピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イルのいずれかを表し、



(式中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵はそれぞれ同じでも異なっても良く、
水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、シアノ基、ニ
トロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニ
ル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒド
ロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニ
ル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アル
ケニル基、アリール低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、またはア
ロイル基を表す。)

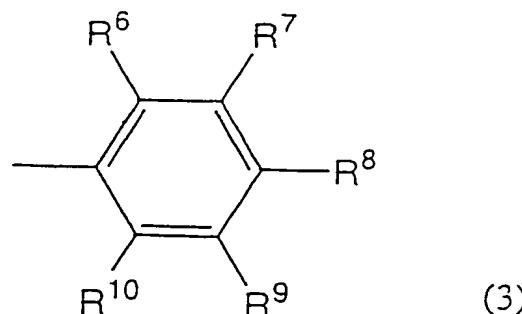
Bはカーボモイル基、シアノ基、ニトロ基、アセチル基、カルボキシル基を表
し、

Cは水素原子、メチル基、エチル基、ジメトキシメチル基を表し、

Dは水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アリール低級ア
ルキル基を表し、

Eは水素原子、メチル基、エチル基、ジメトキシメチル基、シアノ基を表し、

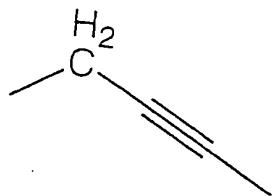
Fは下記一般式(3)、シクロヘキシル基、チオフェン-3-イル、チオフェ
ン-2-イル、フラン-3-イル、フラン-2-イル、ピリジン-4-イル、ピ
リジン-3-イル、ピリジン-2-イルのいずれかを表し、



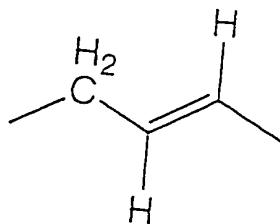
(式中 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} はそれぞれ同じでも異なっても良く、
 水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、シアノ基、ニ
 トロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニ
 尔基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒド
 ロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニ
 尔基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アル
 ケニル基、アリール低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、またはア
 ロイル基を表す。)

X は原子間結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ を表し、

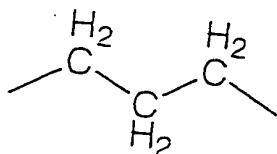
Y は下記一般式 (4) ~ (16) のいずれかを表し、



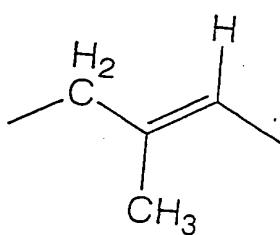
(4)



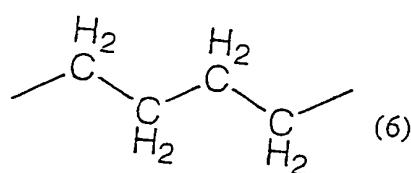
(11)



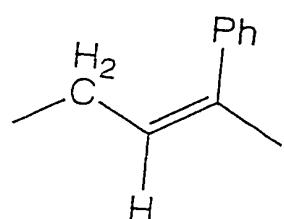
(5)



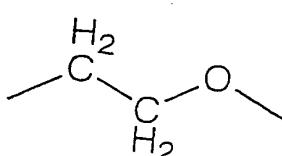
(12)



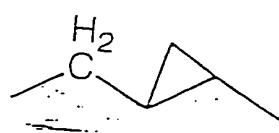
(6)



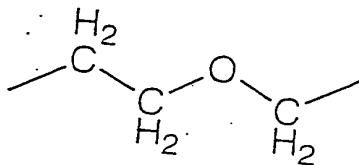
(7)



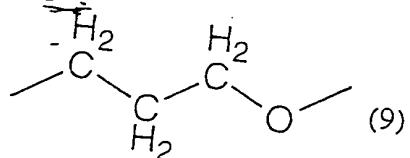
(13)



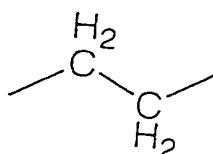
(8)



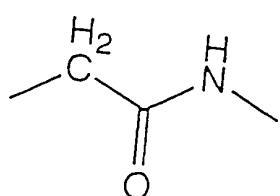
(14)



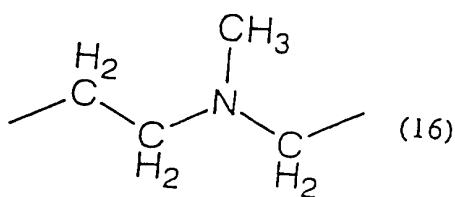
(9)



(15)



(10)



(16)

但し、R¹～R³はいずれか二つが結合して環を形成してもよい。]

さらに本発明は、又、上記ジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内蔵痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状いずれかの治療剤を提供する。

本発明は、又、上記ジヒドロピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩と担体及び／又は希釈剤とを含有する医薬組成物をも提供する。

発明を実施するための最良の形態

本発明に於ける「低級」という語は、炭素数が1～6の基を示す。アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキルアミノ基、アルキルチオ基、アルカノイル基の成分としてのアルキル基は直鎖もしくは分岐鎖状であることができる。メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、セカンダリー及びターシャリーブチル基がそのようなアルキル基の例である。これらのうち、炭素数が1～3の基が好ましい。アリール低級アルコキシ基は例えればベンジルオキシ基等が挙げられる。ハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示す。アリール基の例はフェニル及び置換されたフェニル基でありハロゲン、アルキル及びアルコキシが特に置換基として考えられる。アロイル基の例としてはベンゾイル基、ピリジルカルボニル基等が挙げられる。

本発明の上記ジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とするN型カルシウムチャネル拮抗剤、脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後

の痛み、偏頭痛、内蔵痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状いずれかの治療剤、医薬中一般式(2)のR¹、R²、R³、R⁴、R⁵がそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、または低級アルコキシカルボニル基であることが好ましい。

又、上記一般式(1)中、Aが一般式(2)で示され(但し、式中R¹、R³、R⁴、R⁵は水素原子を、R²は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基を表す。)、Bがカルボキシル基であり、Cがメチル基、Dが水素原子、Eがメチル基、Fがフェニル基、Xが原子間結合、Yが一般式(11)であるであるものも好ましい。

本発明では、一般式(2)のR¹、R³、R⁵がそれぞれ同じでも異なっても良く、

水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、または低級アルコキシカルボニル基を表し、

R²、~~R⁴~~がそれぞれ同じでも異なっても良く、

水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、または低級アルコキシカルボニル基である一般式(1)記載のジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩が好ましい(好ましい態様I)。

ここで、Dが水素原子、Xが原子間結合、Yが一般式(11)であるのが好ましい。

さらにBがカルボキシル基であるのが好ましい。

又、好ましい態様Iにおいて、Aが一般式(2)で示され(但し、式中R¹、

R^3 、 R^4 、 R^5 は水素原子を、 R^2 は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基を表す)、Bがカルボキシル基、Cがメチル基、Dが水素原子、Eがメチル基、Fがフェニル基、Xが原子間結合であるのが好ましい。

又、Aが一般式(2)で示され(但し、式中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は水素原子を、 R^2 は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基を表す)、Bがカルボキシル基、Cがメチル基、Dが水素原子、Eがメチル基、Fがフェニル基、Yが一般式(11)であるのが好ましい。

ここで、Aが一般式(2)で示され(但し、式中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は水素原子を、 R^2 は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基を表す)、Cがメチル基、Eがメチル基であるのが好ましい。

又、Aが一般式(2)で示され(但し、式中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は水素原子を、 R^2 は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基を表す)、Cが水素原子、またはメチル基、Fがフェニル基であるのが好ましい。

好ましい態様Iにおいて、Aが一般式(2)で示され(但し、式中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は水素原子を、 R^2 は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基を表す)、Bがカルボキシル基、Cがメチル基、Eがメチル基、Fがフェニル基、Xが原子間結合、Yが一般式(11)であるのが好ましい。

又、Aが一般式(2)で示され(但し、式中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は水素原子を、 R^2 は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基を表す)、Eがメチル基、Fがフェニル基であるのが好ましい。

又、Aが一般式(2)で示され(但し、式中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は水素原子を、 R^2 は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基を表す)、Cがメチル基、Eがメチル基、Fがフェニル基であるのが好ましい。

又、Cがメチル基、Eがメチル基、Fがフェニル基であるのが好ましい。

さらに、Aが一般式(2)で示され(但し、式中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は水

素原子を、 R^2 は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基を表す) であるのが好ましい。

上記一般式 (1) において、Aが一般式 (2) で示され (式中 R^1 、 R^3 はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルコキシ基、またはアロイル基を表し、

R^2 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルコキシ基、またはアロイル基を表し、 R^1 、 R^3 は水素原子を表す。但し、 R^1 ～ R^3 はいずれか二つが結合して環を構成しても良い。)、Bがカルボキシル基、Cがメチル基、Dが水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、Eがメチル基、Fは一般式 (3) で表され、式中、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、アリール低級アルコキシ基、またはアロイル基を表し、

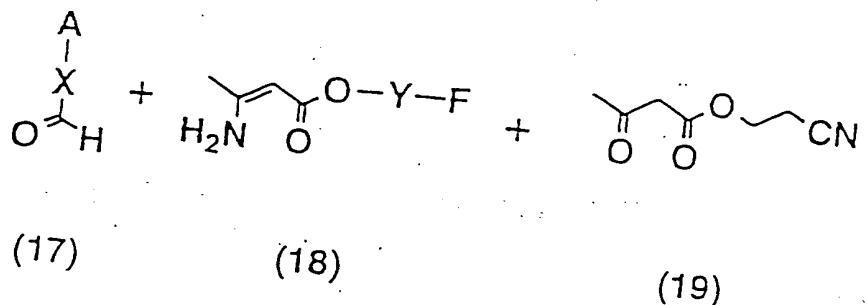
Xが原子間結合を表し、Yが一般式 (5)、(11) または (12) を表すジ

ヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

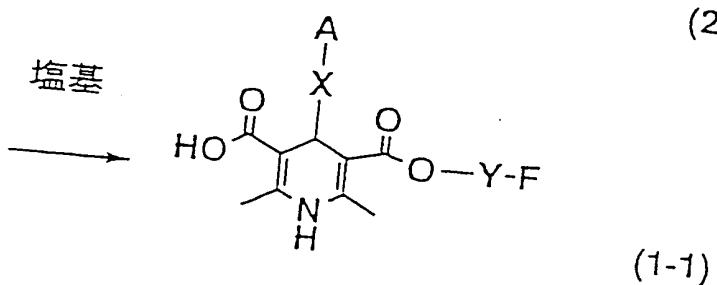
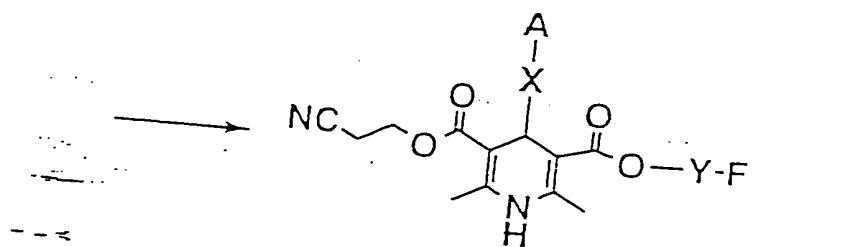
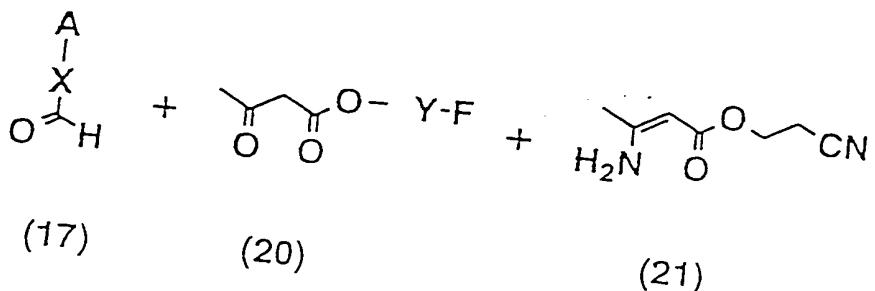
本発明では、上記好ましいジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を含有する、N型カルシウムチャンネル拮抗剤、医薬組成物及び脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内蔵痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状いずれかの治療剤をも提供する。

本発明のジヒドロピリジン誘導体(1)は次に示した方法を用いることにより製造する事ができる。

例えば、Dが水素原子でBがカルボキシル基であるジヒドロピリジン誘導体(1-1)は下記フローを用いて製造することができる。



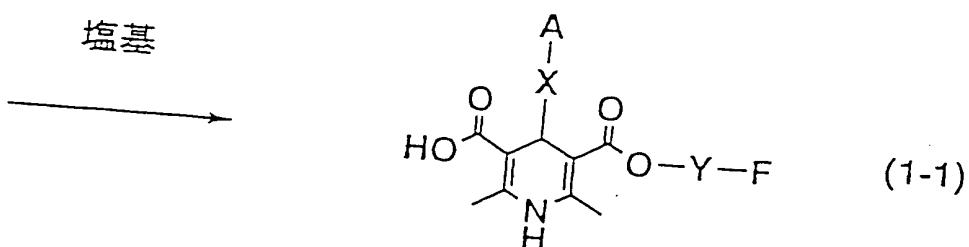
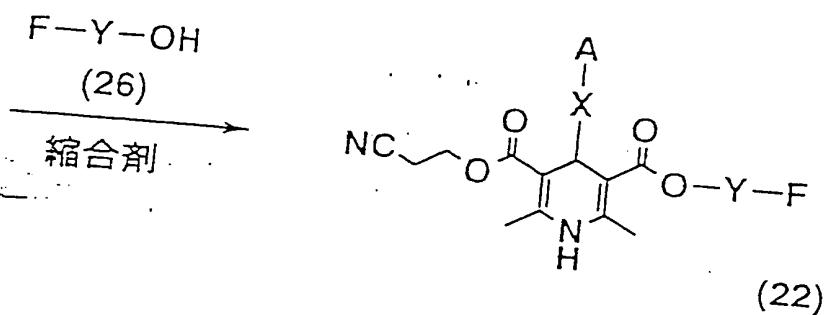
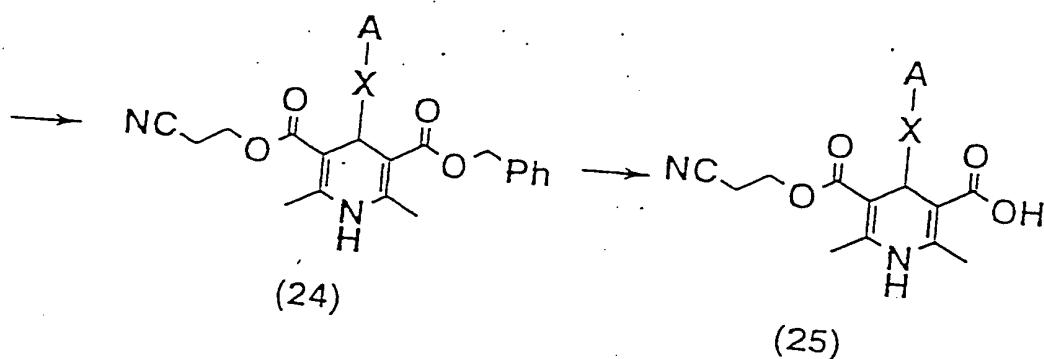
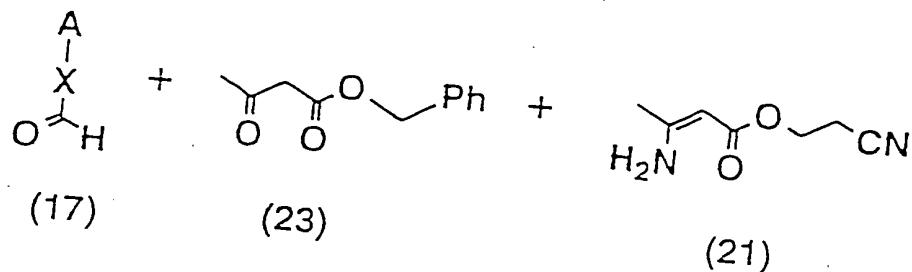
または



(式中A、F、X、及びYは、上記と同じである。)

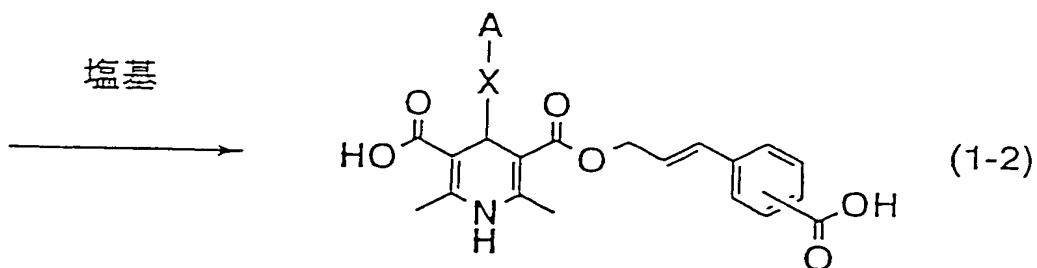
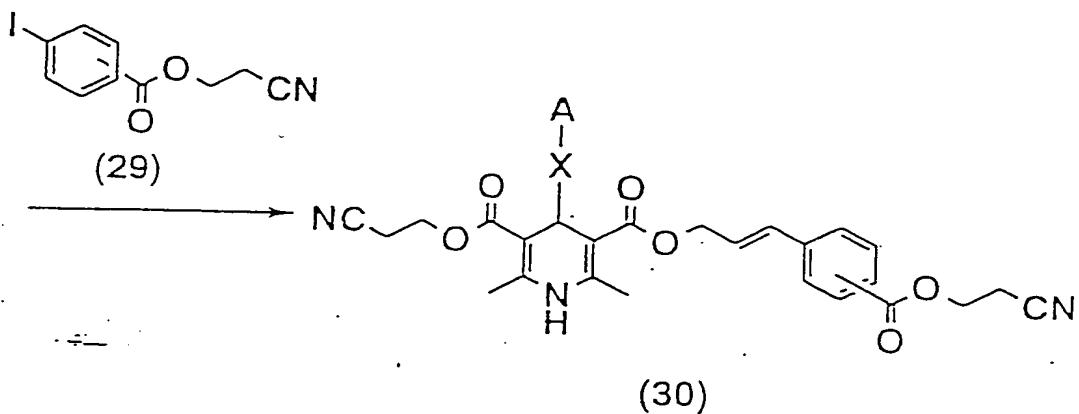
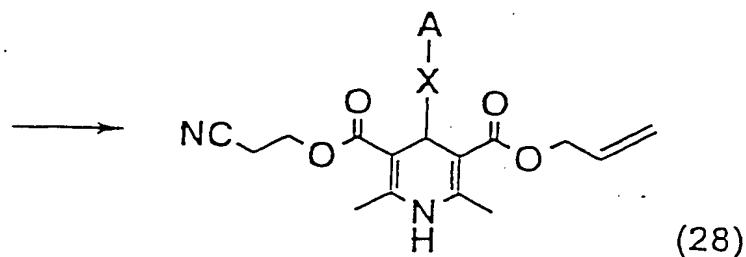
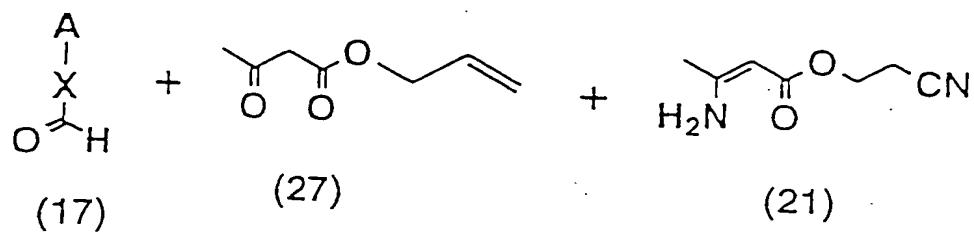
すなわち、アルデヒド(17)、3-アミノクロトン酸エステル(18)及びアセト酢酸2-シアノエチルエステル(19)を反応させることにより、またはアルデヒド(17)とアセト酢酸エステル(20)、3-アミノクロトン酸2-シアノエチルエステル(21)を反応させることにより、ジヒドロピリジンジカルボン酸ジエステル(22)を得ることができる。そして得られたジヒドロピリジンジカルボン酸ジエステルを例えば水酸化ナトリウム等の塩基にて処理すると、本発明のジヒドロピリジンカルボン酸誘導体(1-1)を製造することができる。

あるいは下記フローを用いて製造することもできる。



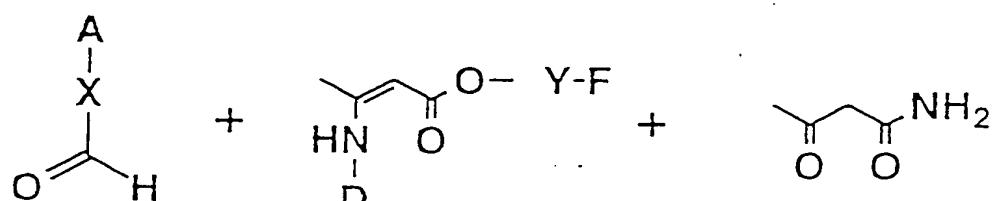
すなわち、アルデヒド(17)、アセト酢酸ベンジルエステル(23)、3-アミノクロトン酸2-シアノエチルエステル(21)を反応させることにより、ジヒドロピリジンジカルボン酸ベンジルエステルシアノエチルエステル(24)を得ることができる。そして得られたエステル(24)を酢酸エチル中パラジウム触媒の存在下で水素添加を行うと、ジヒドロピリジンジカルボン酸モノシアノエステル(25)を得ることができる。これをアルコール(26)とWSCなどの縮合剤の存在下で反応させることにより、ジヒドロピリジンジカルボン酸ジエステル(22)を得ることができる。そして得られたジヒドロピリジンジカルボン酸ジエステルを例えば水酸化ナトリウム等の塩基にて処理すると、本発明のジヒドロピリジンカルボン酸誘導体(1-1)を製造することができる。

またエステルの置換基がカルボキシル基置換シンナミルであるジヒドロピリジンカルボン酸誘導体(1-2)は次の方法によって製造できる。



すなわちジヒドロピリジンジカルボン酸ジエステル(28)をパラジウム触媒存在下でヘック反応を行ったのち、例えば水酸化ナトリウム等の塩基にて処理すると、本発明のジヒドロピリジンカルボン酸誘導体(1-2)を製造することができる。

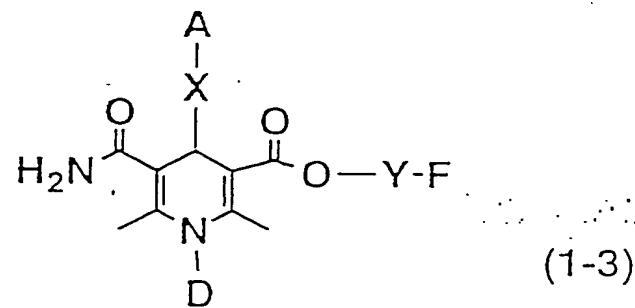
また、Bがカルバモイル基であるジヒドロピリジン誘導体(1-3)は、アルデヒド(17)、3-アミノクロトン酸エステル(18)及びアセト酢酸アミド(31)を反応させる下記フローにて製造することができる。



(17)

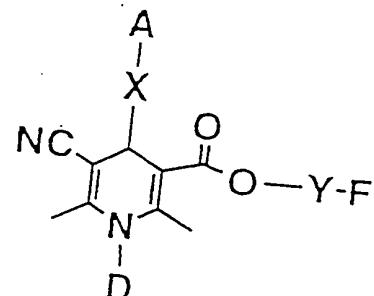
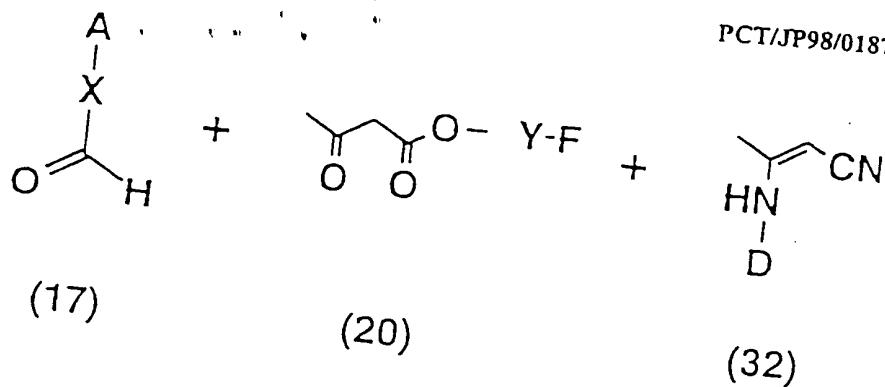
(18)

(31)



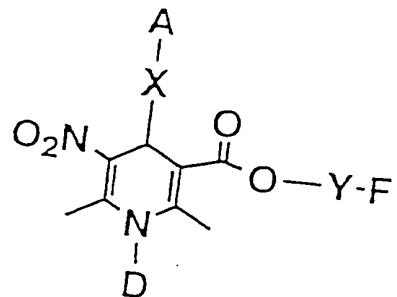
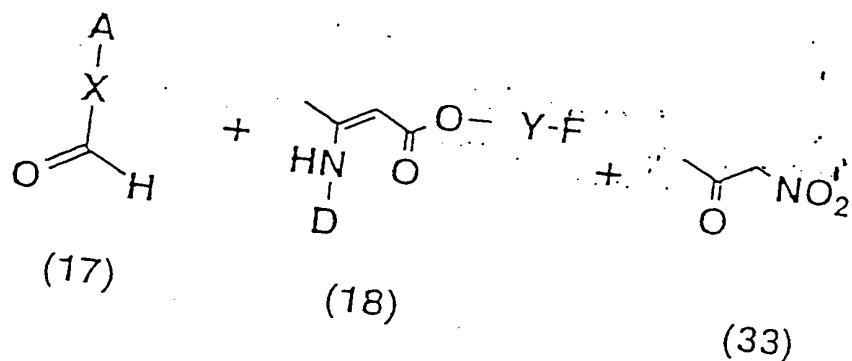
(式中A、D、F、X、及びYは、上記と同じである。)

また、Bがシアノ基であるジヒドロピリジン誘導体(1-4)は、アルデヒド(17)アセト酢酸エステル(20)、3-アミノクロトニトリル(32)を反応させる下記フローにて製造することができる。



(1-4)

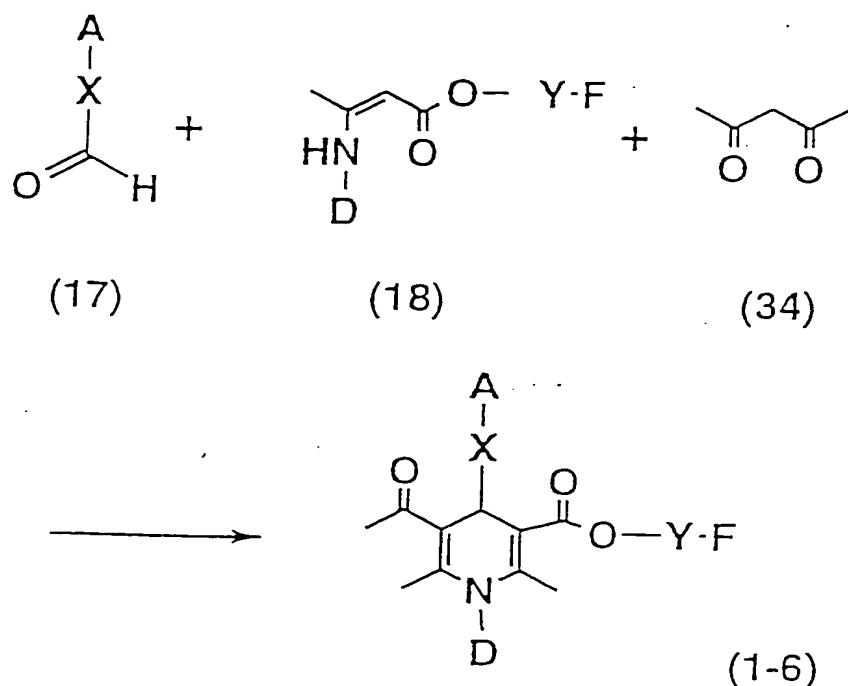
また、Bがニトロ基であるジヒドロピリジン誘導体(1-5)は、アルデヒド(17)、3-アミノクロトン酸エステル(18)及びニトロアセトン(33)を反応させる下記フローにて製造することができる。



(1-5)

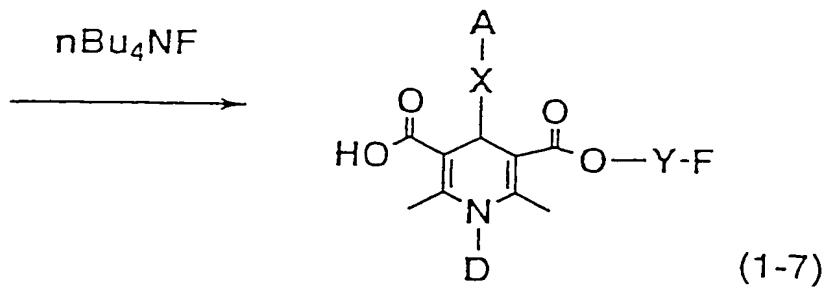
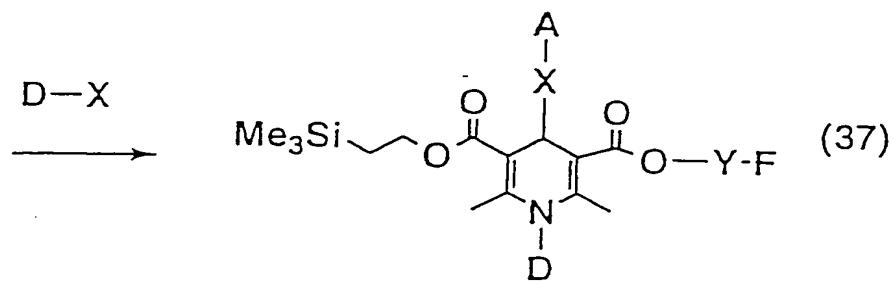
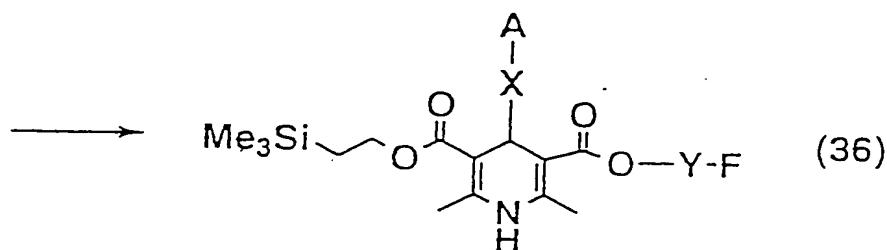
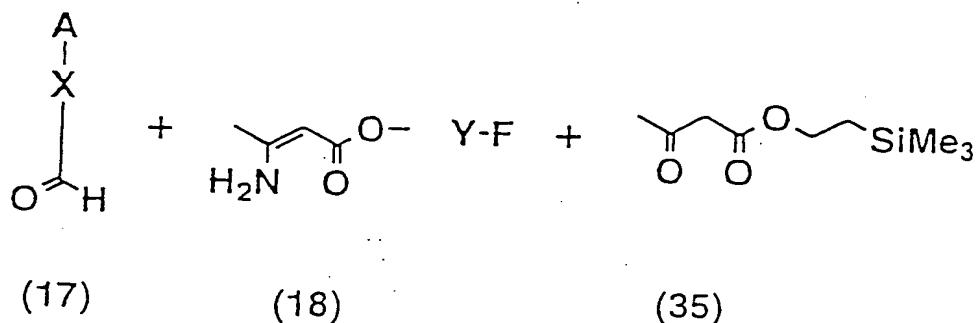
(式中A、D、F、X、及びYは、上記と同じである。)

また、Bがアセチル基であるジヒドロピリジン誘導体(1-6)は、アルデヒド(17)、3-アミノクロトン酸エステル(18)及びアセチルアセトン(34)を反応させる下記フローにて製造することができる。



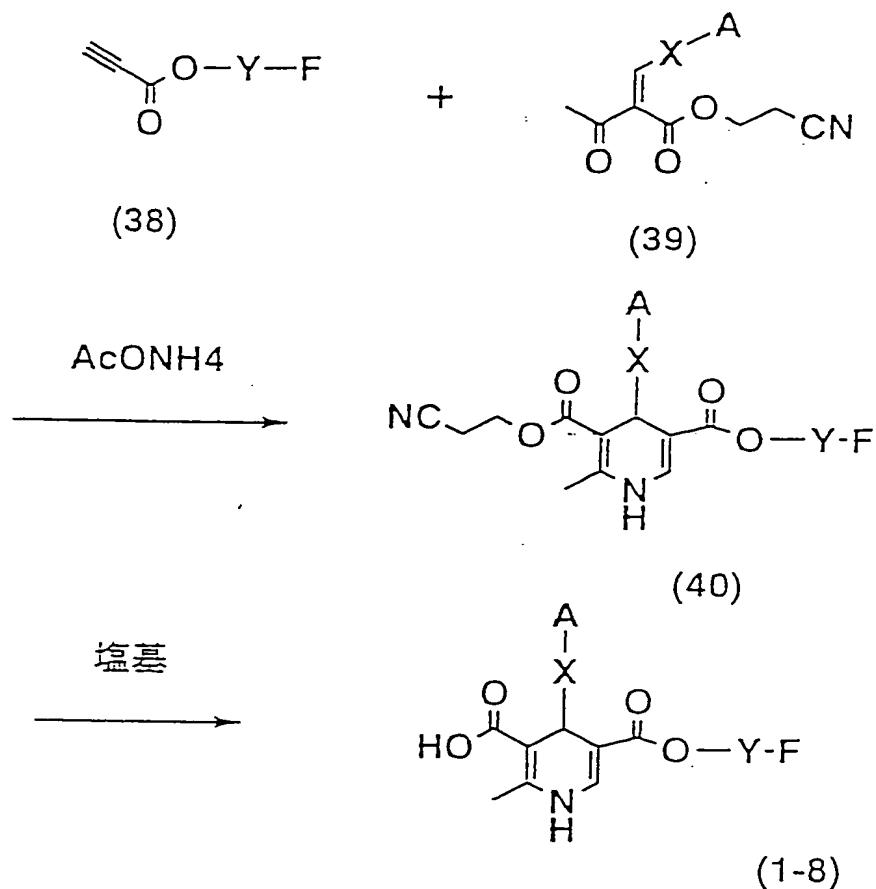
(式中A、D、F、X、及びYは、上記と同じである。)

また、Dが水素原子以外の置換基で、Bがカルボキシル基であるジヒドロピリジン誘導体(1-7)は例えば次の様にして製造することができる。つまり、アルデヒド(17)、3-アミノクロトン酸エステル(18)及びアセト酢酸2-トリメチルシリルエチルエステル(35)を反応させることにより、ジヒドロピリジンジカルボン酸ジエステル(36)を得、これを例えば水素化ナトリウム等の塩基の存在下でハロゲン化アルキル等と作用させると(37)が得られ、これを例えばフッ化テトラブチルアンモニウム等で処理すればDが置換されたジヒドロピリジン誘導体(1-7)を製造することができる。



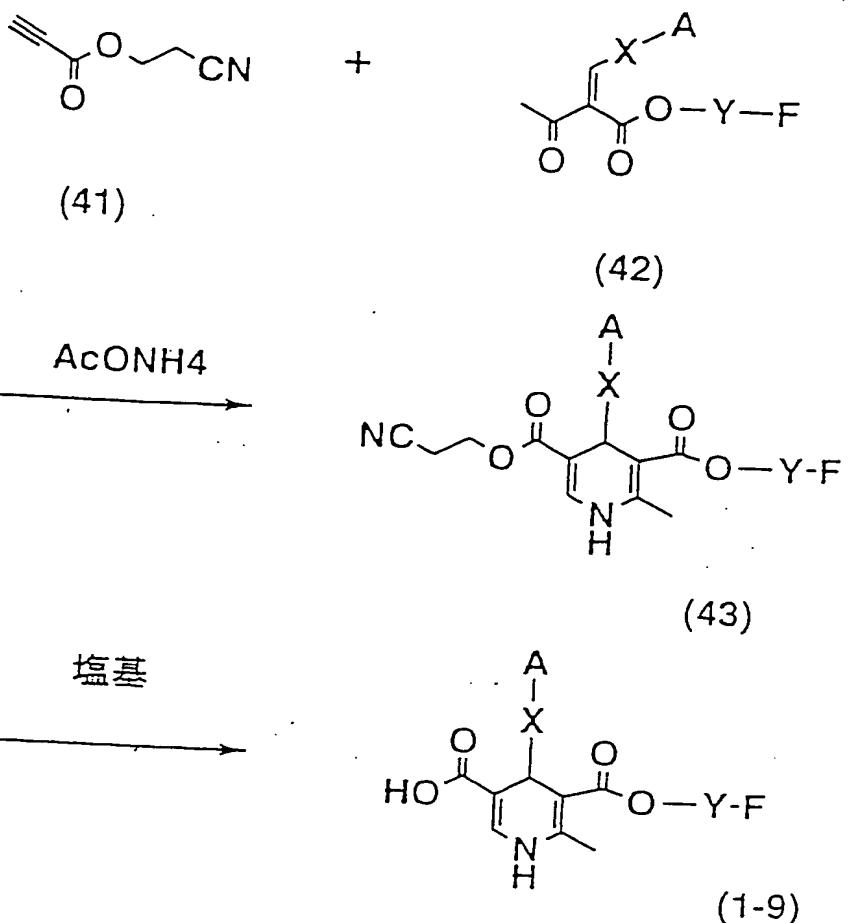
(式中A、D、F、X、及びYは、上記と同じである。)

また、Eが水素原子であるジヒドロピリジン誘導体(1-8)は例えばアセチレンカルボン酸エステル(38)を出発原料とする下記フローにて製造することができる。



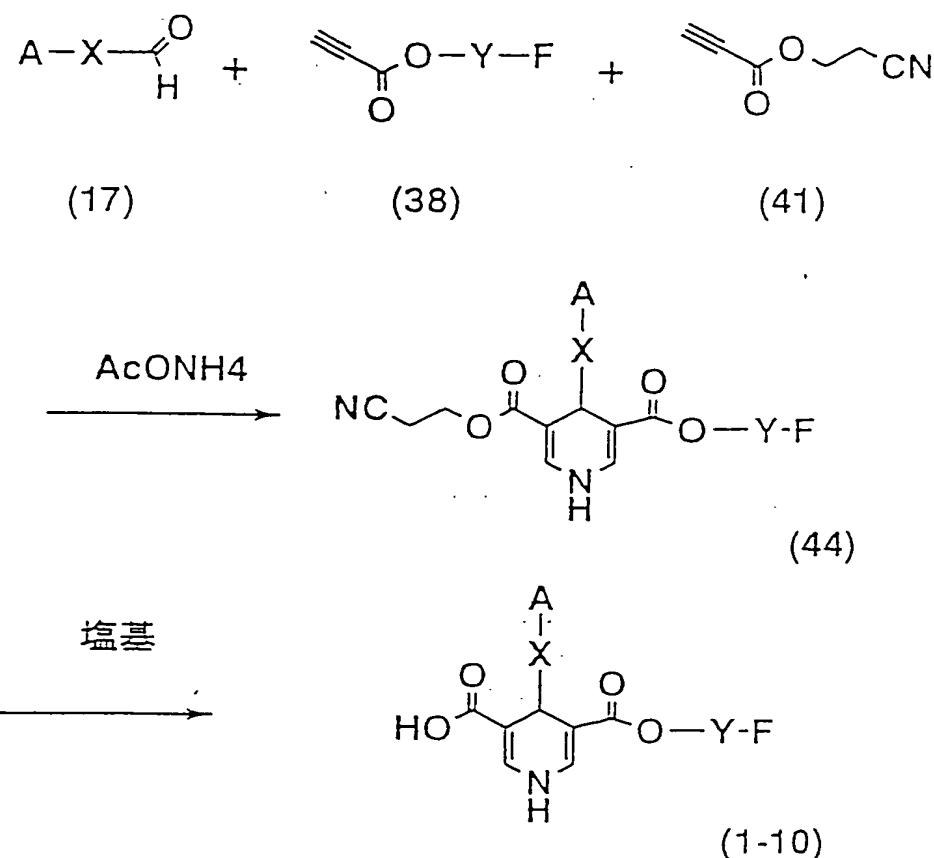
(式中A、F、X、及びYは、上記と同じである。)

また、Cが水素原子であるジヒドロピリジン誘導体(1-9)は例えばアセチレンカルボン酸エステル(41)を出発原料とする下記フローにて製造することができる。



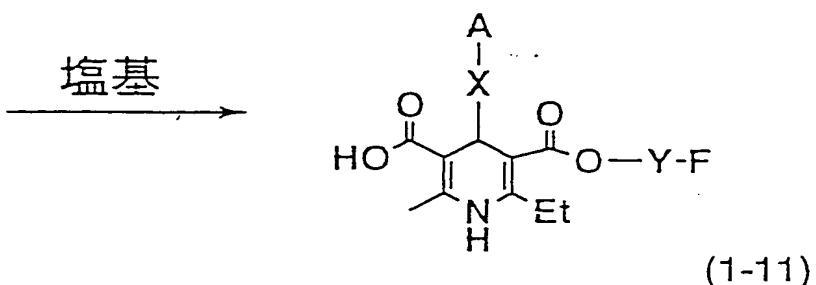
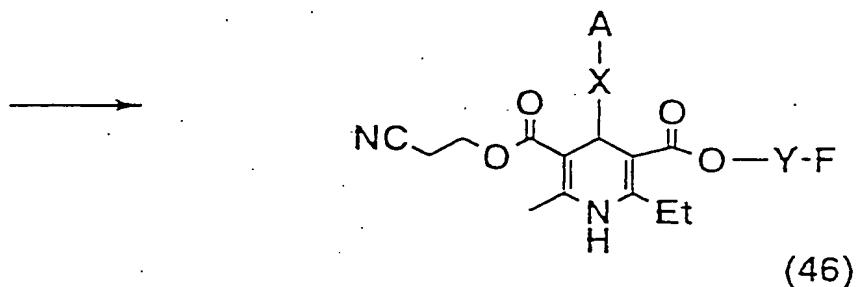
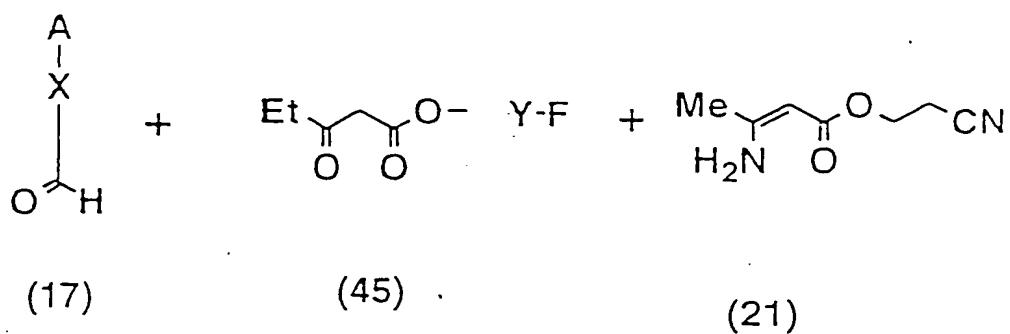
(式中A、F、X、及びYは、上記と同じである。)

また、CおよびEがともに水素原子であるジヒドロピリジン誘導体(1-10)は
例えばアセチレンカルボン酸エステル(38)および(41)を出発原料とする
下記フローにて製造することができる。



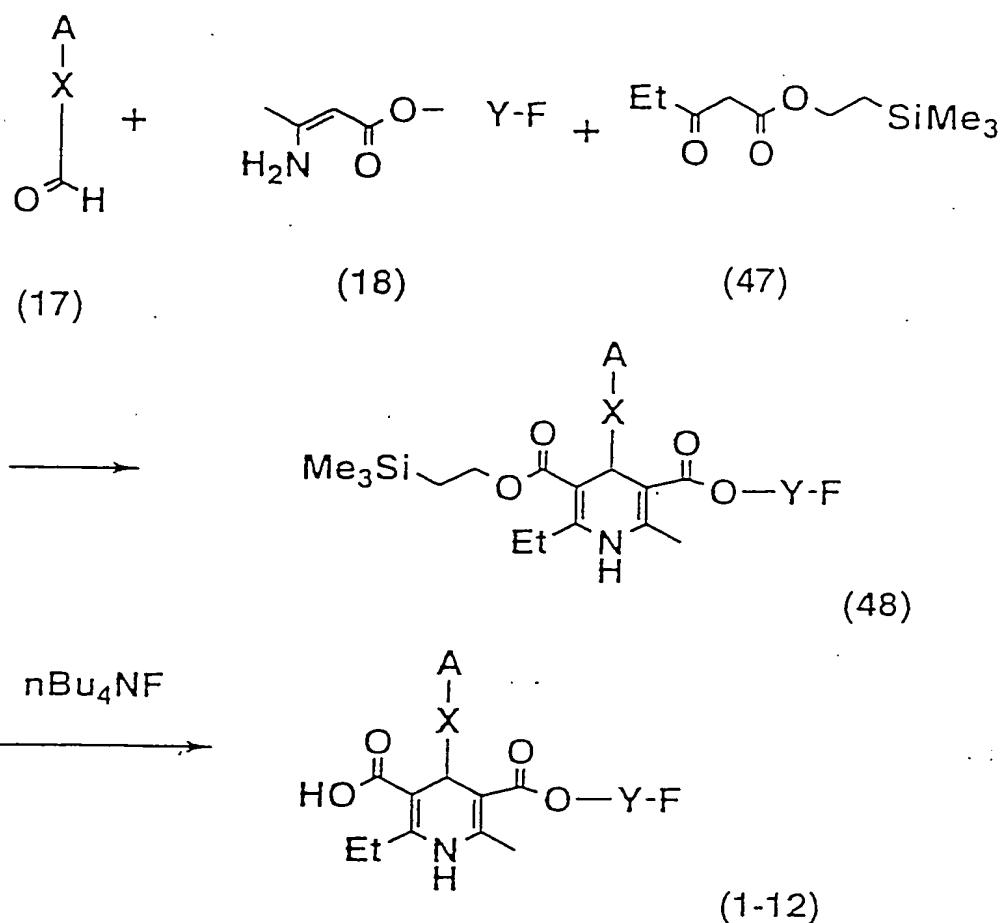
(式中 A、F、X、及びYは、上記と同じである。)

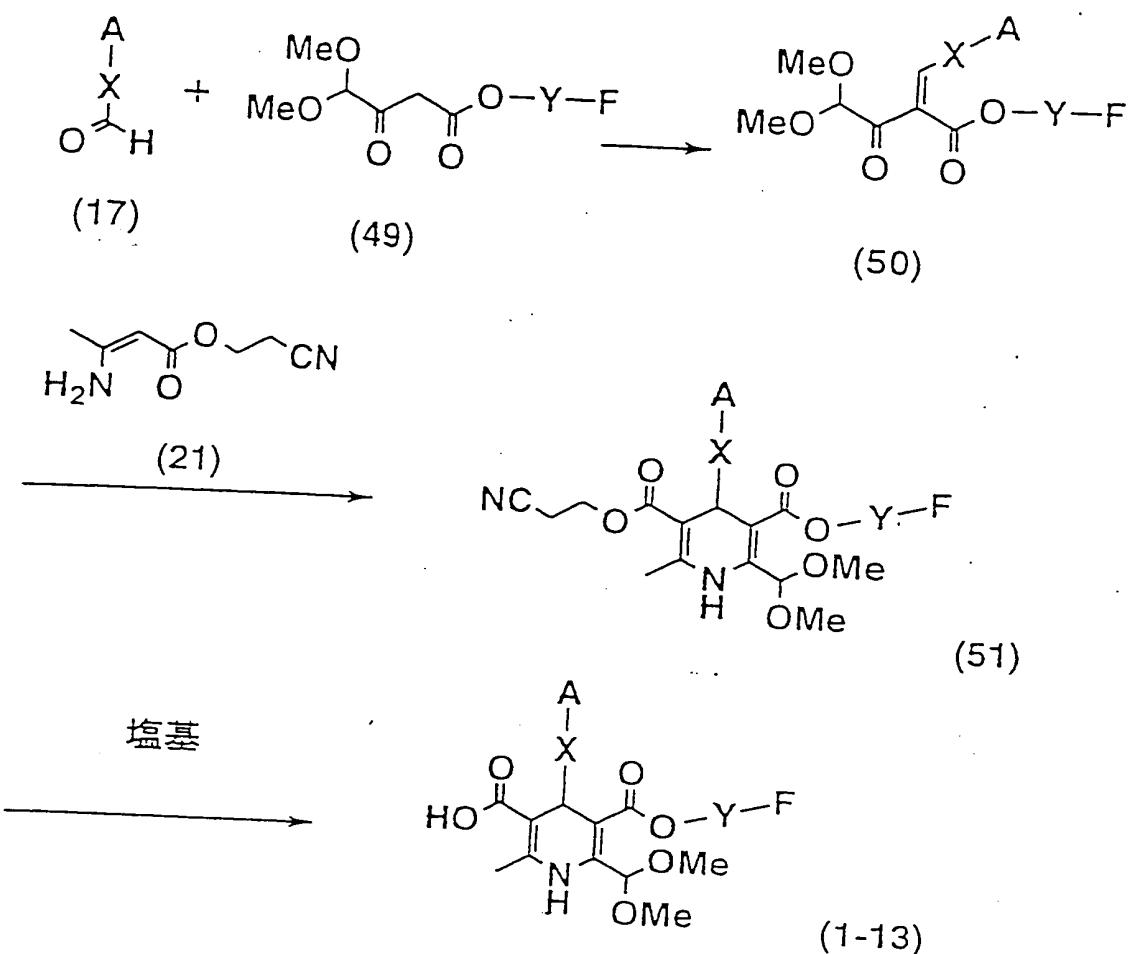
また、Eがエチル基であるジヒドロピリジン誘導体 (I-11) は例えば3-オキソ吉草酸エステル (45) を出発原料とする下記フローにて製造することができる。



(式中 A、F、X、及びYは、上記と同じである。)

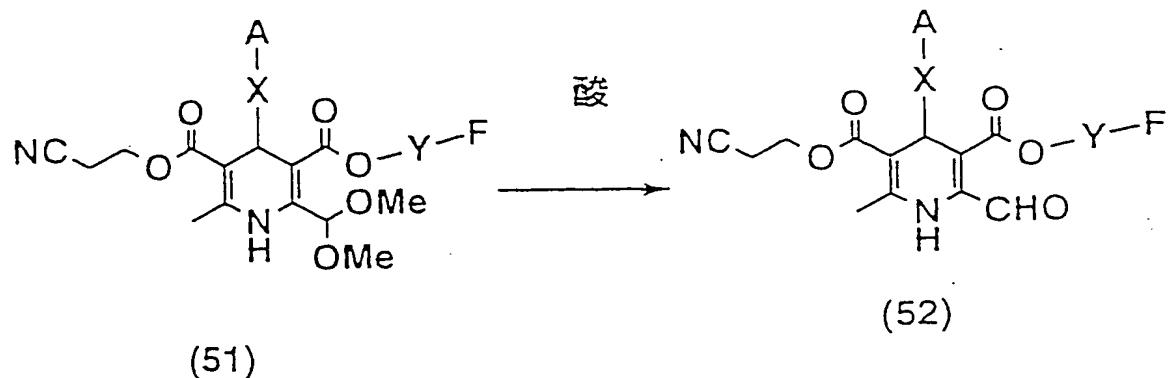
また、Cがエチル基であるジヒドロピリジン誘導体(1-12)は例えば3-オキソ吉草酸トリメチルシリルエステル(47)を出発原料とする下記フローにて製造することができる。



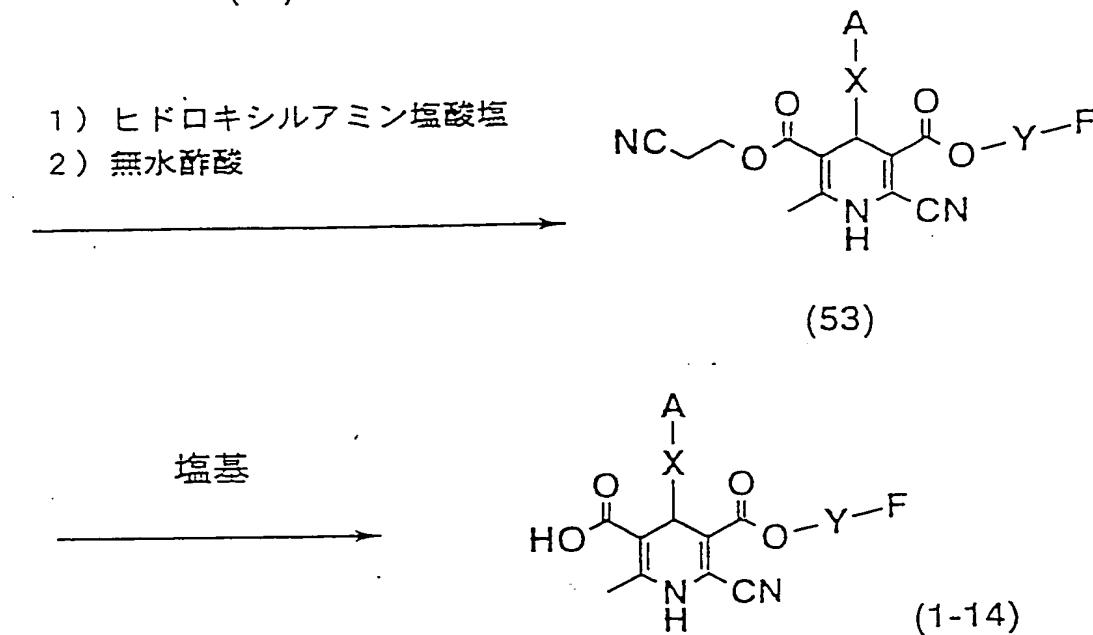


(式中A、F、X、及びYは、上記と同じである。)

また、Eがシアノ基であるジヒドロピリジン誘導体(1-14)は下記フローにて製造することができる。すなわち、ジヒドロピリジンジエステル(51)を酸処理後オキシム化、脱水反応、加水分解を行うことにより製造することができる。

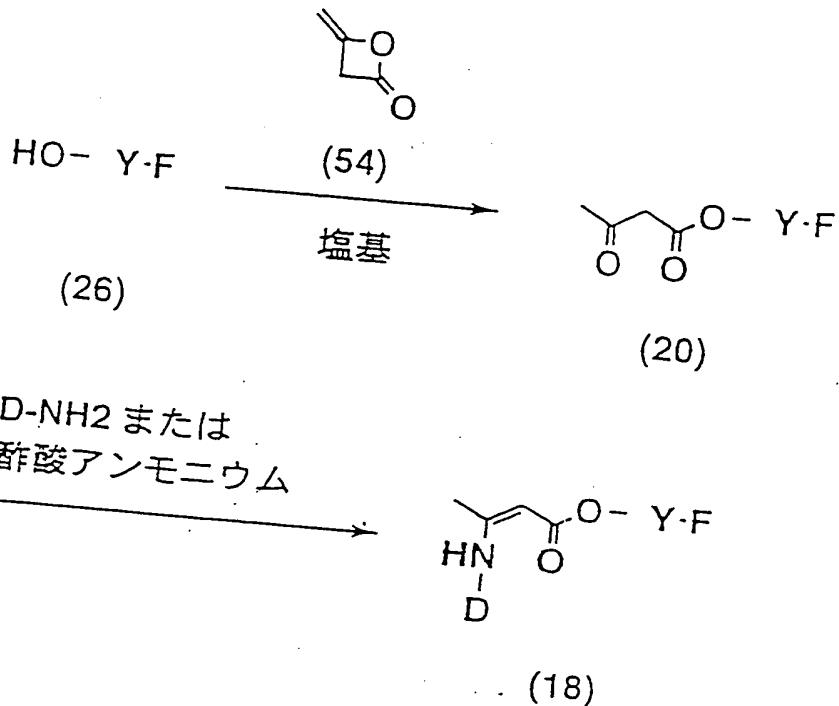


1) ヒドロキシリルアミン塩酸塩
2) 無水酢酸



(式中A、F、X、及びYは、上記と同じである。)

出発原料として使用される3-アミノクロトン酸エステル(18)はそれらが公知でないならば、次に示す方法等にて製造することができる。例えば、アルコール(26)とジケテン(54)と適当な塩基を加熱するとアセト酢酸エステル(20)を得ることができる。これをアミンまたは酢酸アンモニウムと反応させることにより製造できる。



(式中D、F及びYは、上記と同じである。)

本発明の一般式(1)で示される化合物が塩の形態を成し得る場合、その塩は医薬的に許容しうるものであれば良く、例えばアンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、モルホリン、ピペリジン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩が挙げることができる。

般式(1)で示される化合物またはその塩は、そのままあるいは各種の医薬組成物として投与される。このような医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、散財、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤、糖衣剤、またはデボー剤にしてよく、普通の担体や希釈剤などの製剤助剤を用いて常法に従って製造する事ができる。例えば錠剤は、本発明の有効成分であるジヒドロピリジン誘導体を既知の補助物質、例えば乳糖、炭酸カルシウムまたは磷酸カルシウム等の不活性希釈剤、アラビアゴム、コーンスタークまたはゼラチン等の結合剤、アルギン酸、コーンスタークまたは前ゼラチン化デンプン等の膨化剤、ショ糖、乳糖またはサツ

カリン等の甘味剤、ペパーミント、アカモノ油またはチェリー等の香味剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはカルボキシメチルセルロース等の滑湿剤と混合することによって得られる。

一般式(1)で示される化合物またはその塩を有効成分とするN型カルシウムチャネル拮抗剤は脳梗塞、脳出血(クモ膜下出血を含む)などの発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患(progress neurodegenerative disease)、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷や糖尿病あるいは閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内蔵痛などの種々の痛み、気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患、気分障害及びエタノール嗜癖禁断症状などの薬物嗜癖禁断症状の治療薬に利用できる。

上記目的のために用いる投与量は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、体重などにより決定されるが、経口もしくは非経口のルートにより、通常成人一日あたりの投与量として経口投与の場合で1 μ g～5 g、非経口投与の場合で0.01 μ g～1 gを用いる。

以下の実施例により本発明を詳細に説明する。これらは本発明の好ましい実施態様でありこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例1 2, 6-ジメチル-4-フェニル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

1) 2, 6-ジメチル-4-フェニル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

アセト酢酸 2-シアノエチル 4.65 mg (3.0 mmol)、3-アミノクロトン酸シンナミル 6.54 mg (3.01 mmol) とベンズアルデヒド 0.305

m l (3.0 mmol) を 2-プロパノール 15 ml 中、70°Cで1晩加熱攪拌した。減圧下で 2-プロパノールを留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 2:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 679 mg (1.53 mmol) 収率 51.1%

MS (ESI, m/z) 443 (M+H) +

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.36 (6H, s), 2.59 (2H, t), 4.20-4.32 (2H, m), 4.64-4.80 (2H, m), 5.03 (1H, s), 5.70 (1H, s), 6.23 (1H, dt), 6.50 (1H, d), 7.10-7.37 (10H, m)

2) 2, 6-ジメチル-4-フェニル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ (3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステルの合成
 2, 6-ジメチル-4-フェニル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステル 207 mg (0.47 mmol) をメタノール 4 ml に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。2 規定塩酸を加えた後減圧下でメタノールを留去、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をヘキサン:酢酸エチル 1:1 で洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 119 mg (0.31 mmol) 収率 65.3%

MS (ESI, m/z) 390 (M+H) +

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.25 (3H, s), 2.29 (3H, s), 4.58-4.76 (2H, m), 4.94 (1H, s), 6.31 (1H, dt), 6.50 (1H, d), 7.06-7.40 (10H, m), 8.77 (1H, s), 11.66 (1H, brd)

実施例 2 2, 6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ (3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステルの合成

1) 2, 6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロペニル-1-イル)エステルの合成

アセト酢酸 2-シアノエチル 780 mg (5.03 mmol)、3-アミノクロトン酸シンナミル 1.087 g (5.00 mmol) と 2-ニトロベンズアルデヒド 755 mg (5.00 mmol) より実施例1の1)に準じて表題化合物を得た。

収量 1.41 g (2.89 mmol) 収率 57.7%

MS (ESI, m/z) 510 (M+Na)⁺

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.35 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.66 (2H, t), 4.09-4.32 (2H, m), 4.59-4.76 (2H, m), 5.71 (1H, s), 5.82 (1H, s), 6.22 (1H, dt), 6.48 (1H, d), 7.20-7.36 (6H, m), 7.43-7.54 (2H, m), 7.70 (1H, d)

2) 2, 6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ (3-フェニル-2-プロペニル-1-イル)エステルの合成

2, 6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロペニル-1-イル)エステル 894 mg (1.83 mmol) をメタノール 15 ml に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 3.5 ml を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。2 規定塩酸を加えた後減圧下でメタノールを留去、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール 50 : 1) で精製し表題化合物を得た。

収量 459 mg (1.06 mmol)

収率 57.7% MS (ESI, m/z) 457 (M+Na)⁺

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.32 (3H, s), 2.35 (3H, s), 4.58-4.74 (2H, m), 5.70 (1

H, s), 5.80 (1H, s), 6.18 (1H, dt), 6.43 (1H, d), 7.18-7.32 (6H, m), 7.40-7.53 (2H, m), 7.64 (1H, d)

実施例 3 4-(3-シアノフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステル

1) 4-(3-シアノフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

アセト酢酸 2-シアノエチル 7.84 mg (5.05 mmol)、3-アミノクロトン酸シンナミル 1.083 g (4.98 mmol) と 3-シアノベンズアルデヒド 6.61 mg (5.04 mmol) より実施例 1 の 1) に準じて表題化合物を得た。

収量 1.68 g (3.58 mmol)

収率 72.0% MS (ESI, m/z) 490 (M+Na)⁺

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.38 (6H, s), 2.62 (2H, t), 4.18-4.31 (2H, m), 4.64-4.79 (2H, m), 5.06 (1H, s), 5.81 (1H, s), 6.22 (1H, dt), 6.54 (1H, d), 7.24-7.38 (6H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.55-7.62 (2H, m)

2) 4-(3-シアノフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

4-(3-シアノフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステル 1.160 g (2.48 mmol) をメタノール 30 ml に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 5 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。2 規定塩酸を加えた後減圧下でメタノールを留去、水を加え固体を濾過した。水ついでヘキサン：酢酸エチル 1 : 1 で洗浄、減圧乾燥し表題化

合物を得た。

収量 737 mg (1.78 mmol) 収率 71.8%

MS (ESI, m/z) 413 (M-H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d6) : 2.27 (3H, s), 2.31 (3H, s), 4.55-4.76 (2H, m), 4.96 (1H, s), 6.31 (1H, dt), 6.50 (1H, d), 7.20-7.62 (9H, m), 8.91 (1H, s), 11.78 (1H, brd)

実施例4 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

1) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

アセト酢酸 2-シアノエチル 776 mg (5.0 mmol)、3-アミノクロトン酸シンデミル 1.086 g (5.0 mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド 0.566 ml (5.0 mmol) より実施例1の1)に準じて表題化合物を得た。

収量 1.514 g (3.18 mmol) 収率 64%

MS (ESI, m/z) 499 (M+Na)⁺

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.37 (6H, s), 2.61 (2H, t), 4.19-4.33 (2H, m), 4.64-4.80 (2H, m), 5.01 (1H, s), 5.72 (1H, bs), 6.24 (1H, dt), 6.53 (1H, d), 7.11-7.38 (9H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

ニル-2-プロペニル-1-イル)エステル 508 mg (1.07 mmol) をメタノール 10.7 ml に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 2.14 ml を加え、室温で 13 時間攪拌した。2 規定塩酸を加えた後減圧下でメタノールを留去、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をヘキサン：酢酸エチル 1：1 で洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 286 mg (0.675 mmol) 収率 63%

MS (ESI, m/z) 422 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d6) : 2.26 (3H, s), 2.30 (3H, s), 4.59-4.77 (2H, m), 4.93 (1H, s), 6.32 (1H, dt), 6.51 (1H, d), 7.10-7.41 (9H, m), 8.85 (1H, s)

実施例 5 4-(2,3-ジクロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペニル-1-イル)エステルの合成

1) 4-(2,3-ジクロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロペニル-1-イル)エステルの合成

アセト酢酸 2-シアノエチル 776 mg (5.0 mmol)、3-アミノクロトン酸シンナミル 1086 mg (5.0 mmol) と 2,3-ジクロロベンズアルデヒド 875 mg (5.0 mmol) より実施例 1 の 1) に準じて表題化合物を得た。

収量 1.745 g (3.42 mmol) 収率 68%

MS (ESI, m/z) 533 (M+Na)⁺

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.33 (6H, s), 2.63 (2H, t), 4.23 (2H, t), 4.62-4.76 (2H, m), 5.48 (1H, s), 5.75 (1H, bs), 6.19 (1H, dt), 6.47 (1H, d), 7.04-7.35 (8H, m)

2) 4-(2,3-ジクロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒド

ロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ (3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステルの合成

4-(2, 3-ジクロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステル 556 mg (1.09 mmol) より実施例4の2)に準じて表題化合物を得た。

収量 167 mg (0.364 mmol) 収率 33%

MS (ESI, m/z) 456 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d6) : 2.22 (3H, s), 2.25 (3H, s), 4.54-4.70 (2H, m), 5.35 (1H, s), 6.23 (1H, dt), 6.39 (1H, d), 7.20-7.39 (8H, m), 8.82 (1H, s)

実施例6 4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ (3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステルの合成

1) 4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステルの合成

アセト酢酸 2-シアノエチル 466 mg (3.0 mmol)、3-アミノクロトン酸シンナミル 652 mg (3.0 mmol) と 3-トリフルオロメチルベンズアルデヒド 522 mg (3.0 mmol) より実施例1の1)に準じて表題化合物を得た。

収量 765 mg (1.50 mmol) 収率 50%

MS (ESI, m/z) 533 (M+Na)⁺

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.38 (6H, s), 2.60 (2H, t), 4.20-4.29 (2H, m), 4.68-4.74 (2H, m), 5.08 (1H, s), 5.75 (1H, bs), 6.22 (1H, dt), 6.53 (1H, d), 7.22-7.54 (9H, m)

2) 4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステル 7.56 mg (1.48 mmol) より実施例4の2)に準じて表題化合物を得た。

収量 1.86 mg (0.407 mmol) 収率 27%

MS (ESI, m/z) 456 (M-H) -

¹H-NMR (DMSO-d6) : 2.27 (3H, s), 2.31 (3H, s), 4.58-4.74 (2H, m), 5.01 (1H, s), 6.30 (1H, dt), 6.49 (1H, d), 7.25-7.48 (9H, m), 8.90 (1H, s)

実施例7 4-(3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

1) 4-(3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

アセト酢酸 2-シアノエチル 5.78 mg (3.72 mmol)、3-アミノクロトン酸シンナミル 8.11 mg (3.73 mmol) と 3-フルオロベンズアルデヒド 0.39 ml (3.68 mmol) より実施例1の1)に準じて表題化合物を得た。

収量 1.162 g (2.52 mmol) 収率 68.6%

MS (ESI, m/z) 459 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.37 (6H, s), 2.62 (2H, t), 4.20-4.34 (2H, m), 4.65-4.82 (2H, m), 5.04 (1H, s), 5.76 (1H, s), 6.24 (1H, dt, J=16Hz), 6.53 (1H,

d, $J=16\text{Hz}$), 6.79-6.87 (1H, m), 6.96-7.02 (1H, m), 7.08-7.22 (2H, m), 7.23-7.38 (5H, m)

2) 4-(3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

4-(3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステル 1.162g (2.52mmol) より実施例3の2)に準じて表題化合物を得た。

収量 858mg (2.11mmol) 収率 83.6%

MS (ESI, m/z) 406 (M-H) -

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d6) : 2.26 (3H, s), 2.30 (3H, s), 4.59-4.78 (2H, m), 4.96 (1H, s), 6.33 (1H, dt, $J=16\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.87-7.06 (3H, m), 7.21-7.44 (6H, m), 8.87 (1H, s)

実施例8 5-カルバモイル-4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(3-フェニル-2-プロペニル-1-イル)エステルの合成

3-アミノクロトン酸シンナミル 653mg (3.01mmol)、アセトアセトアミド 315mg (9.96mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド 0.34ml (3.00mmol) を 2-プロパノール 15ml 中、80°Cで2日間加熱攪拌した。減圧下で 2-プロパノールを留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 50:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 129mg (0.31mmol) 収率 10.2%

MS (ESI, m/z) 421 (M-H) -

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d6) : 2.07 (3H, s), 2.28 (3H, s), 4.54-4.74 (2H, m), 4.8

9 (1H, s), 6.27 (1H, dt, $J=16\text{Hz}$), 6.46 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.88 (2H, brd), 7.12-7.20 (3H, m), 7.21-7.40 (6H, m), 8.44 (1H, s)

実施例 9 4-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (3-フェニル-2-プロペニ-1-イル) エステルの合成

アセト酢酸シンナミル 2.198 g (10.1 mmol)、3-アミノクロトニトリル 818 mg (9.96 mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド 1.15 ml (10.2 mmol) を 2-プロパノール 40 ml 中、80°Cで2日間加熱攪拌した。減圧下で 2-プロパノールを留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 2:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 2.664 g (6.58 mmol) 収率 66.1%

MS (ESI, m/z) 403 (M-H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.10 (3H, s), 2.39 (3H, s), 4.56-4.74 (3H, m), 5.82 (1H, s), 6.09 (1H, dt, $J=16\text{Hz}$), 6.44 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.14-7.33 (9H, m)

実施例 10 4-(3-ブロモフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ (3-フェニル-2-プロペニ-1-イル) エステル

1) 4-(3-ブロモフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル 5-(3-フェニル-2-プロペニ-1-イル) エステルの合成

アセト酢酸 2-シアノエチル 466 mg (3.0 mmol)、3-アミノクロトン酸シンナミル 652 mg (3.0 mmol) と 3-ブロモベンズアルデヒド 555 mg (3.0 mmol) より実施例 1 の 1) に準じて表題化合物を得た。

収量 1.08 g (2.07 mmol) 収率 50%

MS (ESI, m/z) 545 (M+Na)⁺

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.37 (6H, s), 2.61 (2H, t), 4.19-4.33 (2H, m), 4.64-4.80 (2H, m), 5.01 (1H, s), 5.72 (1H, bs), 6.24 (1H, dt), 6.53 (1H, d), 7.07 (1H, t), 7.22-7.42 (8H, m)

2) 4-(3-ブロモフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

4-(3-ブロモフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステル 1.05 g (2.01 mmol) より実施例4の2)に準じて表題化合物を得た。

収量 755 mg (1.61 mmol) 収率 80%

MS (ESI, m/z) 466 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.26 (3H, s), 2.30 (3H, s), 4.58-4.77 (2H, m), 4.93 (1H, s), 6.32 (1H, dt), 6.51 (1H, d), 7.16-7.41 (9H, m), 8.83 (1H, bs)

実施例11 4-(3-ヨードフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステル

1) 4-(3-ヨードフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

アセト酢酸 2-シアノエチル 466 mg (3.0 mmol)、3-アミノクロトン酸シンナミル 652 mg (3.0 mmol) と 3-ヨードベンズアルデヒド 696 mg (3.0 mmol) より実施例1の1)に準じて表題化合物を得た。

収量 1.14 g (2.01 mmol) 収率 67%

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.37 (6H, s), 2.61 (2H, t), 4.19-4.33 (2H, m), 4.64-4.

80 (2H, m), 4.98 (1H, s), 5.72 (1H, bs), 6.24 (1H, dt), 6.53 (1H, d), 6.94 (1H, t), 7.24-7.62 (8H, m)

2) 4-(3-ヨードフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

4-(3-ヨードフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステル 1.14 g (2.01 mmol) より実施例4の2)に準じて表題化合物を得た。

収量 903 mg (1.75 mmol) 収率 87%

MS (ESI, m/z) 514 (M-H) -

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.25 (3H, s), 2.29 (3H, s), 4.58-4.76 (2H, m), 4.88 (1H, s), 6.32 (1H, dt), 6.51 (1H, d), 7.03 (1H, t), 7.16-7.54 (8H, m), 8.84 (1H, bs)

実施例12 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロピン-1-イル)エステル

1) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロピン-1-イル)エステルの合成

3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 3.09 mg (2.0 mmol)、アセト酢酸 3-フェニル-2-プロピン-1-イル 4.33 g (2.0 mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド 0.227 ml (2.0 mmol) より実施例1の1)に準じて表題化合物を得た。

収量 641 mg (1.35 mmol) 収率 68%

MS (ESI, m/z) 497 (M+Na)⁺

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.38 (6H, s), 2.61 (2H, t), 4.19-4.34 (2H, m), 4.86 (1H, d), 4.92 (1H, d), 5.02 (1H, s), 5.74 (1H, bs), 7.10-7.46 (9H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロピン-1-イル)エステルの合成 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロピン-1-イル)エステル 6.41 mg (1.35 mmol) より実施例4の2)に準じて表題化合物を得た。

収量 277 mg (0.657 mmol) 収率 49%

MS (ESI, m/z) 420 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.27 (3H, s), 2.29 (3H, s), 4.89 (1H, s), 4.92 (2H, s), 7.12-7.23 (4H, m), 7.38-7.43 (5H, m), 8.85 (1H, bs)

実施例13 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-(4-クロロフェニル)-2-プロペン-1-イル)エステル

1) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-(4-クロロフェニル)-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 3.09 mg (2.0 mmol)、アセト酢酸 3-(4-クロロフェニル)-2-プロペン-1-イル 5.05 mg (2.0 mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド 0.227 ml (2.0 mmol) より実施例1の1)に準じて表題化合物を得た。

収量 681 mg (1.33 mmol) 収率 67%

MS (ESI, m/z) 533 (M+Na)⁺

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.35 (6H, s), 2.60 (2H, t), 4.20-4.27 (2H, m), 4.59-4.79 (2H, m), 4.99 (1H, s), 5.71 (1H, bs), 6.18 (1H, dt), 6.42 (1H, d), 7.08-7.26 (8H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-(4-クロロフェニル)-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-(4-クロロフェニル)-2-プロペン-1-イル)エステル 6.81 mg (1.33 mmol) より実施例4の2)に準じて表題化合物を得た。

収量 3.31 mg (0.721 mmol) 収率 54%

MS (ESI, m/z) 456 (M-H) -

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.25 (3H, s), 2.30 (3H, s), 4.58-4.77 (2H, m), 4.93 (1H, s), 6.35 (1H, dt), 6.48 (1H, d), 7.11-7.44 (8H, m), 8.84 (1H, bs)

実施例14 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(フェニルカルバモイルメチル)エステルの合成

1) アセト酢酸 フェニルカルバモイルメチルの合成

トルエン 5.0 ml 中、2-ヒドロキシ-N-フェニルアセトアミド 4.36 g (28.8 mmol)、トリエチルアミン 0.8 ml (5.74 mmol) とジケテン 6.5 ml (84.3 mmol) を 70°C で 7.5 時間加熱攪拌した。室温で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 6.27 g (26.7 mmol) 収率 92.5%

MS (ESI, m/z) 234 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.38 (3H, s), 3.73 (2H, s), 4.83 (2H, s), 7.13 (1H, t), 7.35 (2H, t), 7.79 (2H, d), 9.14 (1H, brd)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(フェニルカルバモイルメチル)エステルの合成

3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 4.87 mg (3.16 mmol)、アセト酢酸 フェニルカルバモイルメチル 7.45 mg (3.17 mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド 0.36 ml (3.18 mmol) より実施例1の1) に準じて表題化合物を得た。

収量 1.023 g (2.07 mmol) 収率 65.5%

MS (ESI, m/z) 492 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.36 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.68 (2H, t), 4.24-4.39 (2H, m), 4.48 (1H, d), 4.92 (1H, d), 5.08 (1H, s), 6.01 (1H, s), 7.08-7.23 (5H, m), 7.26-7.33 (4H, m)

3) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(フェニルカルバモイルメチル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(フェニルカルバモイルメチル)エステル 7.52 mg (1.52 mmol) より実施例3の2) に準じて表題化合物を得た。

収量 3.05 mg (0.69 mmol) 収率 45.5%

MS (ESI, m/z) 439 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.29 (3H, s), 2.30 (3H, s), 4.63 (2H, d), 4.96 (1H, s), 7.02-7.34 (7H, m), 7.55 (2H, d), 8.93 (1H, s), 10.04 (1H, s)

実施例 15 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

1) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペン-1-イル)エステルの合成
 3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 510 mg (3.29 mmol)、アセト酢酸 3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペン-1-イル 809 mg (3.26 mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド 0.37 ml (3.27 mmol) より実施例 1 の 1) に準じて表題化合物を得た。

収量 511 mg (1.01 mmol) 収率 30.9%

MS (ESI, m/z) 505 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.36 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.61 (2H, t), 3.81 (3H, s), 4.19-4.33 (2H, m), 4.62-4.78 (2H, m), 5.00 (1H, s), 5.73 (1H, s), 6.11 (1H, dt, J=16Hz), 6.49 (1H, d, J=16Hz), 6.85 (2H, d), 7.09-7.23 (4H, m), 7.30 (2H, d)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペン-1-イル)エステル 447 mg (0.88 mmol) より実施例 3 の 2) に準じて表題化合物を得た。

収量 270 mg (0.59 mmol) 収率 67.6%

MS (ESI, m/z) 452 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d6) : 2.26 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.54-4.73 (2H, m), 4.91 (1H, s), 6.16 (1H, dt, J=16Hz), 6.47 (1H, d, J=16Hz), 6.89 (2H, d), 7.09-7.27 (4H, m), 7.33 (2H, d), 8.85 (1H, s)

実施例 1 6 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(2-メチル-3-フェニル-2-プロペニー-1-イル)エステルの合成

1) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(2-メチル-3-フェニル-2-プロペニー-1-イル)エステルの合成

3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 600 mg (3.89 mmol)、アセト酢酸 2-メチル-3-フェニル-2-プロペニー-1-イル 900 mg (3.87 mmol) と 3-グロロベンズアルデヒド 0.44 ml (3.88 mmol) より実施例 1 の 1) に準じて表題化合物を得た。

収量 1.195 g (2.43 mmol) 収率 62.8%

MS (ESI, m/z) 489 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.81 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.62 (2H, t), 4.22-4.32 (2H, m), 4.62 (2H, qua), 5.02 (1H, s), 5.73 (1H, s), 6.41 (1H, s), 7.11-7.37 (9H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(2-メチル-3-フェニル-2-プロペニー-1-イル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(2-メチル-3-フェニル-2-プロペニー-1-イル)エステル 801 mg (1.63 mmol) より実施例 3 の 2) に準じて表題化合物を得た。

収量 515 mg (1.18 mmol) 収率 72.1%

MS (ESI, m/z) 436 (M-H) -

¹H-NMR (DMSO-d6) : 1.73 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.33 (3H, s), 4.47-4.68 (2H, m), 4.94 (1H, s), 6.38 (1H, s), 7.12-7.31 (7H, m), 7.35 (2H, t), 8.89 (1H, s)

実施例 17 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-プロペン-1-イル)エステル 1) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 3.09 mg (2.0 mmol)、アセト酢酸 3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-プロペン-1-イル 5.75 mg (2.0 mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド 0.227 ml (2.0 mmol) より実施例 1 の 1) に準じて表題化合物を得た。

収量 503 mg (0.922 mmol) 収率 46%

MS (ESI, m/z) 543 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.37 (6H, s), 2.63 (2H, t), 4.23-4.30 (2H, m), 4.61-4.81 (2H, m), 5.01 (1H, s), 5.78 (1H, bs), 6.20 (1H, dt), 6.34 (1H, d), 7.10-7.23 (5H, m), 7.35-7.40 (2H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-(3

4-ジクロロフェニル) -2-プロペン-1-イル) エステル 503 mg (0.601 mmol) より実施例4の2)に準じて表題化合物を得た。

収量 296 mg (0.601 mmol) 収率 65%

MS (ESI, m/z) 490 (M-H) -

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.25 (3H, s), 2.30 (3H, s), 4.58-4.77 (2H, m), 4.93 (1H, s), 6.37-6.51 (2H, m), 7.11-7.41 (5H, m), 7.56-7.64 (2H, m), 8.85 (1H, bs)

実施例18 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-(4-メチルフェニル)-2-プロペン-1-イル)エステル

1) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-(4-メチルフェニル)-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 309 mg (2.0 mmol)、アセト酢酸 3-(4-メチルフェニル)-2-プロペン-1-イル 465 mg (2.0 mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド 0.227 ml (2.0 mmol) より実施例1の1)に準じて表題化合物を得た。

収量 603 mg (1.23 mmol) 収率 62%

MS (ESI, m/z) 489 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.04 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.61 (2H, t), 4.21-4.33 (2H, m), 4.63-4.78 (2H, m), 5.00 (1H, s), 5.74 (1H, s), 6.19 (1H, dt), 6.51 (1H, d), 7.10-7.28 (8H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-(4-メチルフェニル)-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-(4-メチルフェニル)-2-プロペニル-1-イル)エステル 603mg (1.23mmol) より実施例4の2)に準じて表題化合物を得た。

収量 33mg (0.076mmol) 収率 6%

MS (ESI, m/z) 436 (M-H) -

¹H-NMR (DMSO-d6) : 2.25 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.29 (3H, s), 4.57-4.74 (2H, m), 4.93 (1H, s), 6.24 (1H, dt), 6.47 (1H, d), 7.10-7.30 (8H, m), 8.81 (1H, bs)

実施例19 4-(3-クロロフェニル)-1,2,6-トリメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(3-フェニル-2-プロペニル-1-イル)エステルの合成

1) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-トリメチルシリルエチル)エステルの合成

アセト酢酸 2-トリメチルシリルエチル 1.04g (5.13mmol)、3-アミノクロトン酸シンナミル 1.11g (5.11mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド 0.58ml (5.12mmol) より実施例1の1)に準じて表題化合物を得た。

収量 995mg (1.90mmol) 収率 37.2%

MS (ESI, m/z) 522 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.01 (9H, s), 0.92-1.02 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.37 (3H, s), 4.08-4.18 (2H, m), 4.63-4.82 (2H, m), 5.04 (1H, s), 5.60 (1H, s), 6.23 (1H, dt, J=16Hz), 6.53 (1H, d, J=16Hz), 7.08-7.43 (9H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-1,2,6-トリメチル-1,4-ジヒドロ

ピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-トリメチルシリルエチル) エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-トリメチルシリルエチル) エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステル 277 mg (0.53 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミドに溶解し、水素化ナトリウム (60%油性) 40 mg (1.0 mmol) を加えた。ついでヨウ化メチル 0.05 ml (0.8 mmol) を加え室温で2時間攪拌した。減圧下で N, N-ジメチルホルムアミドを留去後水を加え酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 3:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 166 mg (0.31 mmol) 収率 58.2%

MS (ESI, m/z) 538 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.01 (9H, s), 0.97-1.04 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.51 (3H, s), 3.19 (3H, s), 4.14-4.26 (2H, m), 4.71-4.88 (2H, m), 5.21 (1H, s), 6.28 (1H, dt, J=16Hz), 6.58 (1H, d, J=16Hz), 7.04-7.18 (4H, m), 7.22-7.39 (5H, m)

3) 4-(3-クロロフェニル)-1, 2, 6-トリメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-1, 2, 6-トリメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-トリメチルシリルエチル) エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステル 160 mg (0.30 mmol) をテトラヒドロフラン 1.5 ml に溶解し、テトラブチルアンモニウムフロライド (1規定テトラヒドロフラン溶液) 1.5 ml を加え 1.5 時間室温で攪

拌した。酢酸エチルを加え、1規定塩酸、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 2 : 1）で精製し表題化合物を得た。

収量 50 mg (0.11 mmol) 収率 38.3%

MS (ESI, m/z) 436 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.51 (6H, s), 3.19 (3H, s), 4.70-4.88 (2H, m), 5.23 (1H, s), 6.28 (1H, dt, J=16Hz), 6.58 (1H, d, J=16Hz), 7.06-7.17 (4H, m), 7.19-7.39 (5H, m)

実施例 20 4-(3-メトキシフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

1) 4-(3-メトキシフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

アセト酢酸 2-シアノエチル 466 mg (3.01 mmol)、3-アミノクロトン酸シンナミル 660 mg (3.04 mmol) と 3-メトキシベンズアルデヒド 0.365 ml (3.0 mmol) より実施例 1 の 1) に準じて表題化合物を得た。

収量 627 mg (1.33 mmol) 収率 44.2%

MS (ESI, m/z) 471 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.35 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.61 (2H, t), 3.71 (3H, s), 4.23-4.30 (2H, m), 4.64-4.83 (2H, m), 5.02 (1H, s), 5.70 (1H, s), 6.25 (1H, dt, J=16Hz), 6.52 (1H, d, J=16Hz), 6.69 (1H, dd), 6.85-6.93 (2H, m), 7.14 (1H, t), 7.24-7.38 (5H, m)

2) 4-(3-メトキシフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリ

ジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ (3-フェニル-2-プロペン-1-イル)
エステルの合成

4-(3-メトキシフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステル 460 mg (0.97 mmol) より
実施例3の2)に準じて表題化合物を得た。

収量 230 mg (0.55 mmol) 収率 56.5%

MS (ESI, m/z) 418 (M-H) -

¹H-NMR (DMSO-d6) : 2.25 (3H, s), 2.29 (3H, s), 4.58-4.78 (2H, m), 4.93 (1H, s), 6.32 (1H, dt, J=16Hz), 6.50 (1H, d, J=16Hz), 6.67-6.80 (3H, m), 7.12 (1H, t), 7.23-7.42 (5H, m), 8.78 (1H, s)

実施例2 1 4-(3, 4-ジクロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ (3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステルの合成

1) 4-(3, 4-ジクロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステルの合成

アセト酢酸 2-シアノエチル 465 mg (3.0 mmol)、3-アミノクロトン酸シンナミル 654 mg (3.01 mmol) と 3, 4-ジクロロベンズアルデヒド 535 mg (3.06 mmol) より実施例1の1)に準じて表題化合物を得た。

収量 926 mg (1.81 mmol) 収率 60.4%

MS (ESI, m/z) 509 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.37 (6H, s), 2.63 (2H, t), 4.26 (2H, dt), 4.64-4.82 (2H, m), 4.99 (1H, s), 5.74 (1H, s), 6.23 (1H, dt, J=16Hz), 6.53 (1H, d, J

=16Hz), 7.17 (1H, dd), 7.25-7.38 (7H, m)

2) 4-(3, 4-ジクロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

4-(3, 4-ジクロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステル 720mg (1.41mmol) より実施例3の2)に準じて表題化合物を得た。

収量 476mg (1.04mmol) 収率 73.7%

MS (ESI, m/z) 456 (M-H) -

¹H-NMR (DMSO-d6) : 2.26 (3H, s), 2.30 (3H, s), 4.58-4.78 (2H, m), 4.92 (1H, s), 6.31 (1H, dt, J=16Hz), 6.46 (1H, d, J=16Hz), 7.16 (1H, dd), 7.22-7.40 (6H, m), 7.48 (1H, d), 8.90 (1H, s)

実施例2 2, 6-ジメチル-4-(3-メチルフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペジー-1-イル)エステルの合成

1) 2, 6-ジメチル-4-(3-メチルフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

アセト酢酸 2-シアノエチル 467mg (3.01mmol)、3-アミノクロトン酸シンナミル 650mg (2.99mmol) と 3-メトキシベンズアルデヒド 0.36ml (3.05mmol) より実施例1の1)に準じて表題化合物を得た。

収量 579mg (1.27mmol) 収率 42.4%

MS (ESI, m/z) 455 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.25 (3H, s), 2.36 (6H, s), 2.60 (2H, t), 4.21-4.33 (2H, m), 4.64-4.82 (2H, m), 4.99 (1H, s), 5.70 (1H, s), 6.24 (1H, dt, J=16Hz), 6.51 (1H, d, J=16Hz), 6.93-6.97 (1H, m), 7.08-7.12 (2H, m), 7.22-7.36 (6H, m)

2) 2, 6-ジメチル-4-(3-メチルフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

2, 6-ジメチル-4-(3-メチルフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステル 519 mg (1.14 mmol) より実施例3の2)に準じて表題化合物を得た。

収量 310 mg (0.77 mmol) 収率 67.6%

MS (ESI, m/z) 402 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.17 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.28 (3H, s), 4.57-4.77 (2H, m), 4.91 (1H, s), 6.32 (1H, dt, J=16Hz), 6.51 (1H, d, J=16Hz), 6.88-7.00 (3H, m), 7.08 (1H, t), 7.22-7.40 (5H, m), 8.74 (1H, s)

実施例2 3 4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸モノ(3-(3, 4-ジメトキフェニル)-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

1) 4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-(3, 4-ジメトキフェニル)-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 321 mg (2.08 mmol)、アセト酢酸 3-(3, 4-ジメトキフェニル)-2-プロペン-1-イル 573 mg (2.06 mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド 0.23 ml (2.03 mm

○ 1) より実施例 1 の 1) に準じて表題化合物を得た。

収量 5.91 mg (1.10 mmol) 収率 54.2%

MS (ESI, m/z) 535 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.37 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.58-2.68 (2H, m), 3.89 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.22-4.29 (2H, m), 4.63-4.81 (2H, m), 5.01 (1H, s), 5.72 (1H, s), 6.12 (1H, dt, J=16Hz), 6.48 (1H, d, J=16Hz), 6.77-6.94 (3H, m), 7.07-7.27 (4H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-(3,4-ジメトキフェニル)-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-(3,4-ジメトキフェニル)-2-プロペン-1-イル)エステル 4.78 mg (0.89 mmol) より実施例 3 の 2) に準じて表題化合物を得た。

収量 2.45 mg (0.51 mmol) 収率 56.9%

MS (ESI, m/z) 482 (M-H) -

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.26 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.55-4.75 (2H, m), 4.93 (1H, s), 6.20 (1H, dt, J=16Hz), 6.45 (1H, d, J=16Hz), 6.89-7.28 (7H, m), 8.85 (1H, s)

実施例 2 4-(3,5-ジクロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

1) 4-(3,5-ジクロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

アセト酢酸 2-シアノエチル 4.63 mg (2.98 mmol)、3-アミノクロトン酸シンナミル 6.53 mg (3.01 mmol) と 3, 5-ジクロロベンズアルデヒド 5.35 mg (3.06 mmol) より実施例1の1) に準じて表題化合物を得た。

収量 9.21 mg (1.80 mmol) 収率 60.4%

MS (ESI, m/z) 509 (M-H)

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.37 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.63 (2H, t), 4.20-4.32 (2H, m), 4.64-4.82 (2H, m), 4.99 (1H, s), 5.80 (1H, s), 6.25 (1H, dt, J=16Hz), 6.57 (1H, d, J=16Hz), 7.13 (1H, t), 7.17 (2H, d), 7.22-7.41 (5H, m) 2) 4-(3, 5-ジクロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸モノ (3-フェニル-2-プロペニ-1-イル) エステルの合成

4-(3, 5-ジクロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル 5-(3-フェニル-2-プロペニ-1-イル) エステル 7.20 mg (1.41 mmol) より実施例3の2) に準じて表題化合物を得た。

収量 5.10 mg (1.11 mmol) 収率 73.9%

MS (ESI, m/z) 456 (M-H)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.27 (3H, s), 2.31 (3H, s), 4.59-4.79 (2H, m), 4.93 (1H, s), 6.32 (1H, dt, J=16Hz), 6.53 (1H, d, J=16Hz), 7.11 (2H, d), 7.22-7.43 (6H, m), 8.94 (1H, s)

実施例25 4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸モノ (3-(2-メトキシフェニル)-2-プロペニ-1-イル) エステルの合成

1) 4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジ

ン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-(2-メトキシフェニル)-2-プロペニル-1-イル)エステルの合成

3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 316 mg (2.05 mmol)、アセト酢酸 3-(2-メトキシフェニル)-2-プロペニル-1-イル 501 mg (2.02 mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド 0.225 ml (1.99 mmol) 1) より実施例1の1)に準じて表題化合物を得た。

収量 329 mg (0.65 mmol) 収率 32.6%

MS (ESI, m/z) 505 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.36 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.61 (2H, t), 3.85 (3H, s), 4.20-4.33 (2H, m), 4.71-4.76 (2H, m), 5.01 (1H, s), 5.68 (1H, s), 6.26 (1H, dt, J=16Hz), 6.85-6.98 (2H, m), 7.09-7.28 (6H, m), 7.42 (1H, dd)
2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-(2-メトキシフェニル)-2-プロペニル-1-イル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-(2-メトキシフェニル)-2-プロペニル-1-イル)エステル 295 mg (0.58 mmol) より実施例3の2)に準じて表題化合物を得た。

収量 202 mg (0.45 mmol) 収率 76.5%

MS (ESI, m/z) 452 (M-H) -

¹H-NMR (DMSO-d6) : 2.26 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.64-4.70 (2H, m), 4.93 (1H, s), 6.29 (1H, dt, J=16Hz), 6.86 (1H, d, J=16Hz), 6.88-7.03 (2H, m), 7.11-7.19 (3H, m), 7.20-7.29 (2H, m), 7.43 (1H, dd), 8.85 (1H, s)

実施例2 6 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒド

ロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ (3-(3-メトキシフェニル)-2-プロペン-1-イル) エステルの合成

1) 4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル 5-(3-(3-メトキシフェニル)-2-プロペン-1-イル) エステルの合成

3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 3.89 mg (2.52 mmol)、アセト酢酸 3-(3-メトキシフェニル)-2-プロペン-1-イル 6.24 mg (2.51 mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド 0.29 ml (2.56 mmol) より実施例1の1)に準じて表題化合物を得た。

収量 6.04 mg (0.65 mmol) 収率 47.4%

MS (ESI, m/z) 505 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.37 (6H, s), 2.62 (2H, t), 3.82 (3H, s), 4.18-4.32 (2H, m), 4.64-4.82 (2H, m), 5.01 (1H, s), 5.76 (1H, s), 6.23 (1H, dt, J=16Hz), 6.50 (2H, m), 6.78-6.97 (3H, m), 7.08-7.27 (5H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ (3-(3-メトキシフェニル)-2-プロペン-1-イル) エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル 5-(3-(3-メトキシフェニル)-2-プロペン-1-イル) エステル 5.21 mg (1.03 mmol) より実施例3の2)に準じて表題化合物を得た。

収量 3.64 mg (0.80 mmol) 収率 78.0%

MS (ESI, m/z) 452 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d6) : 2.26 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.58-4.77 (2H, m), 4.93 (1H, s), 6.33 (1H, dt, J=16Hz), 6.47 (1H, d, J=16Hz), 6.

81-6.86 (1H, m), 6.93-6.98 (2H, m), 7.11-7.29 (5H, m), 8.87 (1H, s)

実施例 27 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-(ピリジン-4-イル)-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

1) アセト酢酸 3-(ピリジン-4-イル)-2-プロペン-1-イルの合成

トルエン 20 ml 中、3-(ピリジン-4-イル)-2-プロペン-1-オール 4.95 mg (3.66 mmol)、トリエチルアミン 0.61 ml (4.38 mmol) とジケテン 0.35 ml (4.54 mmol) を 70°C で 2 時間加熱攪拌した。

室温で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 8.08 mg (3.68 mmol) 収率 100%

MS (ESI, m/z) 220 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.30 (3H, s), 3.53 (2H, s), 4.84 (2H, dd), 6.48 (1H, dt, J=16Hz), 6.63 (1H, d, J=16Hz), 7.25 (2H, dd), 8.57 (2H, dd)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-(ピリジン-4-イル)-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 4.08 mg (2.65 mmol)、アセト酢酸 3-(ピリジン-4-イル)-2-プロペン-1-イル 5.71 mg (2.61 mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド 0.30 ml (2.65 mmol) より実施例 1 の 1) に準じて表題化合物を得た。

収量 3.72 mg (0.78 mmol) 収率 29.3%

MS (ESI, m/z) 476 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.37 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.63 (2H, dt), 4.24-4.32 (2H, m), 4.64-4.88 (2H, m), 5.03 (1H, s), 5.85 (1H, s), 6.32-6.50 (2H, m)

7.11-7.25 (6H, m), 8.52-8.58 (2H, m)

3) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-(ピリジン-4-イル)-2-プロペニ-1-イル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-(ピリジン-4-イル)-2-プロペニ-1-イル)エステル 3.62 mg (0.76 mmol) より実施例3の2)に準じて表題化合物を得た。

収量 2.38 mg (0.56 mmol) 収率 74.0%

MS (ESI, m/z) 423 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d6) : 2.26 (3H, s), 2.31 (3H, s), 4.62-4.83 (2H, m), 4.94 (1H, s), 6.39 (1H, d, J=16Hz), 6.64 (1H, dt, J=16Hz), 7.10-7.38 (6H, m), 8.51 (2H, dd), 8.90 (1H, s)

実施例28 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-(チオフェン-2-イル)-2-プロペニ-1-イル)エステルの合成

1) アセト酢酸 3-(チオフェン-2-イル)-2-プロペニ-1-イルの合成

トルエン 3.0 ml 中、3-(チオフェン-2-イル)-2-プロペニ-1-オール 1.50 g (10.7 mmol)、トリエチルアミン 0.5 ml (3.59 mmol) とジケテン 1.0 ml (13.0 mmol) を 70°C で 1.5 時間加熱攪拌した。室温で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 2.40 g (10.7 mmol) 収率 100%

MS (ESI, m/z) 225 (M+H)⁺

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.28 (3H, s), 3.49 (2H, s), 4.76 (2H, dd), 6.10 (1H, dt, J=16Hz), 6.80 (1H, d, J=16Hz), 6.95-7.03 (2H, m), 7.20 (1H, d)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-(チオフェン-2-イル)-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 3.89 mg (2.52 mmol)、アセト酢酸 3-(チオフェン-2-イル)-2-プロペン-1-イル 5.70 mg (2.54 mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド 0.285 ml (2.52 mmol) 1) より実施例1の1)に準じて表題化合物を得た。

収量 4.24 mg (0.88 mmol) 収率 34.8%

MS (ESI, m/z) 481 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.36 (6H, s), 2.62 (2H, dt), 4.19-4.33 (2H, m), 4.58-4.77 (2H, m), 5.00 (1H, s), 5.77 (1H, s), 6.06 (1H, dt, J=16Hz), 6.62 (1H, d, J=16Hz), 6.94-6.98 (2H, m), 7.10-7.26 (5H, m)

3) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(3-(チオフェン-2-イル)-2-プロペニル-1-イル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-(チオフェン-2-イル)-2-プロペン-1-イル)エステル 3.65 mg (0.76 mmol) より実施例3の2)に準じて表題化合物を得た。

収量 2.10 mg (0.49 mmol) 収率 64.7%

MS (ESI, m/z) 428 (M-H) -

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.26 (3H, s), 2.29 (3H, s), 4.53-4.76 (2H, m), 4.91 (1H, s), 6.04 (1H, dt, J=16Hz), 6.65 (1H, d, J=16Hz), 6.97-7.06 (2H, m)

), 7.12-7.29 (4H, m), 7.43 (1H, dd), 8.87 (1H, s)

実施例 29 (-)-4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

公知の技術(特開昭63-208573)に準じてL-バリンtert-ブチルエステルを利用し、光学活性4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸3-(シアノエチル)エステル(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルを得た。

この化合物317mg(0.66mmol)より実施例3の2)に準じて表題化合物を得た。

収量 161mg (0.38mmol) 収率 57.3%

光学収率 96% e. e.

$[\alpha]_D^{25}$ -33.9 (c1.02, MeOH)

¹H-NMR (DMSO-d6) : 2.26 (3H, s), 2.30 (3H, s), 4.56-4.77 (2H, m), 4.93 (1H, s), 6.32 (1H, dt), 6.51 (1H, d), 7.10-7.42 (9H, m), 8.86 (1H, s)

実施例 30 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-(ピリジン-2-イル)-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

1) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-(ピリジン-2-イル)-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル467mg(3.03mmol)、アセト酢酸(3-(ピリジン-2-イル)-2-プロペニル)658mg(3.00mmol)と3-クロロベンズアルデヒド0.34ml(3.00mmol)より実施例1の1)に準じて表題化合物を得た。

収量 520 mg (1.09 mmol) 収率 36.3%

MS (ESI, m/z) 476 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.37 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.64 (2H, dt), 4.20-4.34 (2H, m), 4.66-4.82 (2H, m), 5.03 (1H, s), 5.80 (1H, brd), 6.56 (1H, d), 6.75 (1H, dt), 7.08-7.28 (6H, m), 7.63 (1H, dd), 8.55 (1H, d)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-(ピリジン-2-イル)-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(シアノエチル)エステル 5-(3-(ピリジン-2-イル)-2-プロペン-1-イル)エステル 422 mg (0.88 mmol) より実施例3の2)に準じて表題化合物を得た。

収量 298 mg (0.70 mmol) 収率 79.3%

MS (ESI, m/z) 423 (M-H) -

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.27 (3H, s), 2.31 (3H, s), 4.66-4.83 (2H, m), 4.94 (1H, s), 6.54 (1H, d), 6.77 (1H, dt), 7.11-7.29 (5H, m), 7.34 (1H, d), 7.75 (1H, t), 8.52 (1H, d), 8.89 (1H, s)

実施例3 1 4-(4-シアノフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステル

1) 4-(4-シアノフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

アセト酢酸 2-シアノエチル 466 mg (3.0 mmol)、3-アミノクロトン酸シンナミル 652 mg (3.0 mmol) と 4-シアノベンズアルデヒド 3

9.4 mg (3.0 mmol) より実施例1の1) に準じて表題化合物を得た。

収量 7.81 mg (1.67 mmol) 収率 56%

MS (ESI, m/z) 466 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.37 (6H, s), 2.62 (2H, t), 4.22-4.28 (2H, m), 4.63-4.79 (2H, m), 5.08 (1H, s), 5.95 (1H, bs), 6.19 (1H, dt), 6.51 (1H, d), 7.22-7.35 (5H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 7.47-7.52 (2H, m)

2) 4-(4-シアノフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

4-(4-シアノフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステル 7.81 mg (1.67 mmol) をメタノール 33.4 ml に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 3.34 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。2 規定塩酸を加えた後減圧下でメタノールを留去、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をヘキサン：酢酸エチル 1 : 1 で洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 3.34 mg (0.804 mmol) 収率 48%

MS (ESI, m/z) 413 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.25 (3H, s), 2.30 (3H, s), 4.58-4.74 (2H, m), 5.00 (1H, s), 6.29 (1H, dt), 6.45 (1H, d), 7.22-7.39 (7H, m), 7.65-7.70 (2H, m), 8.90 (1H, bs)

実施例3 2 4-(4-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステル

1) 4-(4-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジ

ン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル 5-(3-フェニル-2-プロペニル-1-イル) エステルの合成

アセト酢酸 2-シアノエチル 466 mg (3.0 mmol)、3-アミノクロトン酸シンナミル 652 mg (3.0 mmol) と 4-クロロベンズアルデヒド 422 mg (3.0 mmol) より実施例1の1) に準じて表題化合物を得た。

収量 830 mg (1.74 mmol) 収率 58%

MS (ESI, m/z) 475 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.35 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.61 (2H, t), 4.21-4.29 (2H, m), 4.63-4.81 (2H, m), 5.00 (1H, s), 5.74 (1H, bs), 6.20 (1H, dt), 6.49 (1H, d), 7.16-7.34 (9H, m)

2) 4-(4-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ (3-フェニル-2-プロペニル-1-イル) エステルの合成

4-(4-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル 5-(3-フェニル-2-プロペニル-1-イル) エステル 830 mg (1.75 mmol) をメタノール 35 ml に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 3.5 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。2 規定塩酸を加えた後減圧下でメタノールを留去、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をヘキサン:酢酸エチル 1:1 で洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 509 mg (1.20 mmol) 収率 69%

MS (ESI, m/z) 422 (M-H) -

¹H-NMR (DMSO-d6) : 2.24 (3H, s), 2.29 (3H, s), 4.57-4.76 (2H, m), 4.93 (1H, s), 6.30 (1H, dt), 6.43 (1H, d), 7.16-7.38 (9H, m), 8.79 (1H, bs)

実施例 3 3 2, 6-ジメチル-4-(4-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒド

ロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ (3-フェニル-2-プロペニー-1-イル) エステル

1) 2, 6-ジメチル-4-(4-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル 5-(3-フェニル-2-プロペニー-1-イル) エステルの合成

アセト酢酸-2-シアノエチル 337 mg (2.17 mmol)、3-アミノクロトン酸シンナミル 472 mg (2.17 mmol) と 4-ニトロベンズアルデヒド 328 mg (2.17 mmol) より実施例1の1) に準じて表題化合物を得た。

収量 734 mg (1.50 mmol) 収率 69%

MS (ESI, m/z) 486 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.38 (6H, s), 2.63 (2H, t), 4.25 (2H, t), 4.64-4.79 (2H, m), 5.14 (1H, s), 5.83 (1H, bs), 6.20 (1H, dt), 6.52 (1H, d), 7.23-7.35 (5H, m), 7.45-7.51 (2H, m), 8.04-8.10 (2H, m)

2) 2, 6-ジメチル-4-(4-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ (3-フェニル-2-プロペニー-1-イル) エステルの合成

2, 6-ジメチル-4-(4-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル 5-(3-フェニル-2-プロペニー-1-イル) エステル 733 mg (1.50 mmol) をメタノール 30 ml に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 3 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。2 規定塩酸を加えた後減圧下でメタノールを留去、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をヘキサン：酢酸エチル 1 : 1 で洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 538 mg (1.24 mmol) 収率 83%

MS (ESI, m/z) 433 (M-H) -

¹H-NMR (DMSO-d6) : 2.27 (3H, s), 2.31 (3H, s), 4.58-4.75 (2H, m), 5.05 (1H, s), 6.30 (1H, dt), 6.45 (1H, d), 7.22-7.38 (5H, m), 7.41-7.46 (2H, m), 8.06-8.12 (2H, m), 8.94 (1H, bs)

実施例 3 4 (+)-4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

公知の技術(特開昭63-208573)に準じてD-バリンtert-ブチルエステルを利用し、光学活性4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸3-(シアノエチル)エステル(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルを得た。

この化合物463mg(0.97mmol)より実施例3の2)に準じて表題化合物を得た

収量 250mg (0.59mmol) 収率 60.8%

光学収率 94% e. e.

$[\alpha]_D^{25} +30.4$ (cl. 01, MeOH)

¹H-NMR (DMSO-d6) : 2.26 (3H, s), 2.30 (3H, s), 4.58-4.78 (2H, m), 4.94 (1H, s), 6.32 (1H, dt), 6.51 (1H, d), 7.12-7.43 (9H, m), 8.86 (1H, s)

実施例 3 5 2,6-ジメチル-4-(2-フェニルエチニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

1) 2,6-ジメチル-4-(2-フェニルエチニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸3-(2-シアノエチル)エステル(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

アセト酢酸2-シアノエチル414mg(2.67mmol)、3-アミノクロトン酸シンナミル574mg(2.64mmol)とフェニルプロパルギルアル

デヒド0.325ml (2.66mmol) より実施例1の1) に準じて表題化合物を得た。

収量 793mg (1.70mmol) 収率 64.4%

MS (ESI, m/z) 465 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.36 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.76 (2H, t), 4.32-4.51 (2H, m), 4.75-5.02 (2H, m), 5.02 (1H, s), 5.82 (1H, s), 6.36 (1H, dt), 6.72 (1H, d), 7.14-7.36 (10H, m)

2) 2, 6-ジメチル-4-(2-フェニルエチニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ (3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステルの合成

2, 6-ジメチル-4-(2-フェニルエチニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル (3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステル 532mg (1.14mmol) より実施例3の2) に準じて表題化合物を得た。

収量 387mg (0.93mmol) 収率 82.0%

MS (ESI, m/z) 412 (M-H) -

¹H-NMR (DMSO-d6) : 2.25 (3H, s), 2.29 (3H, s), 4.67-4.95 (2H, m), 4.89 (1H, s), 6.42 (1H, dt), 6.71 (1H, d), 7.21-7.33 (8H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 8.98 (1H, s)

実施例3 6 2, 6-ジメチル-4-(2-メチルフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ (3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステルの合成

1) 2, 6-ジメチル-4-(2-メチルフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル (3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステルの合成

アセト酢酸 2-シアノエチル 306 mg (1.97 mmol)、3-アミノクロトン酸シンナミル 434 mg (2.00 mmol) と 2-メチルフェニルアルデヒド 0.23 ml (1.99 mmol) より実施例 1 の 1) に準じて表題化合物を得た。

収量 383 mg (0.84 mmol) 収率 42.6%

MS (ESI, m/z) 455 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.34 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.59 (2H, t), 4.24 (2H, t), 4.67-4.74 (2H, m), 5.18 (1H, s), 5.63 (1H, s), 6.18 (1H, dt), 6.44 (1H, d), 7.00-7.12 (2H, m), 7.23-7.33 (7H, m)

2) 2, 6-ジメチル-4-(2-メチルフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸モノ (3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステルの合成

2, 6-ジメチル-4-(2-メチルフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル (3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステル 378 mg (0.83 mmol) より実施例 3 の 2) に準じて表題化合物を得た。

収量 225 mg (0.56 mmol) 収率 67.4%

MS (ESI, m/z) 402 (M-H) -

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.22 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.47 (3H, s), 4.63 (2H, m), 5.03 (1H, s), 6.26 (1H, dt), 6.42 (1H, d), 6.91-7.00 (2H, m), 7.02-7.09 (1H, m), 7.20-7.38 (6H, m), 8.68 (1H, s)

実施例 3 7 2, 6-ジメチル-4-(ピリジン-3-イル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸モノ (3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステルの合成

1) 2, 6-ジメチル-4-(ピリジン-3-イル)-1, 4-ジヒドロピリジ

ン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル (3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステルの合成

アセト酢酸 2-シアノエチル 3.84 mg (2.48 mmol)、3-アミノクロトン酸シンナミル 5.42 mg (2.49 mmol) と 3-ピリジルアルデヒド 0.235 ml (2.49 mmol) を 2-プロパノール 2.0 ml 中、80°Cで1晩加熱攪拌した。減圧下で 2-プロパノールを留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール 50:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 7.58 mg (1.71 mmol) 収率 68.9%

MS (ESI, m/z) 442 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.37 (6H, s), 2.62 (2H, t), 4.25 (2H, dt), 4.72 (2H, dt), 5.02 (1H, s), 6.15 (1H, brd), 6.23 (1H, dt), 6.53 (1H, d), 7.12-7.18 (1H, m), 7.22-7.38 (5H, m), 7.64 (1H, dt), 8.38 (1H, dd), 8.55 (1H, d) 2, 6-ジメチル-4-(ピリジン-3-イル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ (3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステルの合成

2, 6-ジメチル-4-(ピリジン-3-イル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル (3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステル 6.55 mg (1.48 mmol) より実施例 3 の 2) に準じて表題化合物を得た。

収量 4.94 mg (1.27 mmol) 収率 85.6%

MS (ESI, m/z) 389 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d6) : 2.27 (3H, s), 2.31 (3H, s), 4.60-4.76 (2H, m), 4.92 (1H, s), 6.31 (1H, dt), 6.49 (1H, d), 7.21-7.42 (6H, m), 7.49-7.55 (1H, m), 8.29-8.34 (1H, m), 8.40 (1H, d), 8.90 (1H, s)

実施例 3 8 2, 6-ジメチル-4-(フラン-3-イル)-1, 4-ジヒドロ

ピリジン-3, 5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

1) 2, 6-ジメチル-4-(フラン-3-イル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸3-(2-シアノエチル)エステル(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

アセト酢酸2-シアノエチル4.01mg(2.58mmol)、3-アミノクロトン酸シンナミル5.60mg(2.58mmol)と3-フリルアルデヒド0.22ml(2.54mmol)より実施例1の1)に準じて表題化合物を得た。

収量 7.45mg(1.72mmol) 収率 66.8%

MS (ESI, m/z) 431 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.33 (6H, s), 2.68 (2H, t), 4.24-4.40 (2H, m), 4.72-4.87 (2H, m), 5.01 (1H, s), 6.29 (1H, m), 6.30 (1H, dt), 6.59 (1H, d), 7.18-7.40 (7H, m)

2) 2, 6-ジメチル-4-(フラン-3-イル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

2, 6-ジメチル-4-(フラン-3-イル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸3-(2-シアノエチル)エステル(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステル6.02mg(1.39mmol)より実施例3の2)に準じて表題化合物を得た。

収量 3.73mg(0.98mmol) 収率 70.7%

MS (ESI, m/z) 378 (M-H) -

¹H-NMR (DMSO-d6) : 2.23 (3H, s), 2.27 (3H, s), 4.65-4.82 (2H, m), 4.84 (1H, s), 6.22 (1H, m), 6.39 (1H, dt), 6.58 (1H, d), 7.16 (1H, m), 7.22-7.38 (3H, m), 7.39-7.46 (3H, m), 8.82 (1H, s)

実施例 3 9 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-(ピリジン-3-イル)-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

1) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-(ピリジン-3-イル)-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 3.87 mg (2.51 mmol)、アセト酢酸 (3-(ピリジン-3-イル)-2-プロペン-1-イル)エステル 5.47 mg (2.49 mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド 0.285 ml (2.51 mmol) を 2-プロパノール 20 ml 中、80°Cで1晩加熱攪拌した。減圧下で 2-プロパノールを留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール 100:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 4.92 mg (1.03 mmol) 収率 41.4%

MS (ESI, m/z) 476 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.37 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.63 (2H, t), 4.22-4.31 (2H, m), 4.64-4.86 (2H, m), 5.02 (1H, s), 5.85 (1H, s), 6.29 (1H, dt), 6.45 (1H, d), 7.09-7.28 (5H, m), 7.67 (1H, dd), 8.44-8.56 (2H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-(ピリジン-3-イル)-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-(ピリジン-3-イル)-2-プロペン-1-イル)エステル 4.82 mg (1.01 mmol) より実施例 3 の 2) に準じて表題化合物を得た。

収量 2.36 mg (0.56 mmol) 収率 55.0%

MS (ESI, m/z) 423 (M-H) -

¹H-NMR (DMSO-d6) : 2.26 (3H, s), 2.31 (3H, s), 4.61-4.81 (2H, m), 4.94 (1H, s), 6.49 (2H, m), 7.12-7.20 (3H, m), 7.22-7.29 (1H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 7.85 (1H, m), 8.45 (1H, dd), 8.54 (1H, d), 8.89 (1H, s)

実施例 4 0 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-(フラン-2-イル)-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

1) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-(フラン-2-イル)-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 4.65 mg (3.02 mmol)、アセト酢酸 (3-(フラン-2-イル)-2-プロペン-1-イル)エステル 6.53 mg (3.13 mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド 0.34 ml (3.0 mmol) より実施例 1 の 1) に準じて表題化合物を得た。

収量 6.38 mg (1.37 mmol) 収率 45.5%

MS (ESI, m/z) 465 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.36 (6H, s), 2.63 (2H, t), 4.19-4.38 (2H, m), 4.61-4.80 (2H, m), 5.00 (1H, s), 5.76 (1H, s), 6.16 (1H, dt), 6.22-6.38 (2H, m), 7.09-7.25 (4H, m), 7.34 (1H, s)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-(フラン-2-イル)-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-(フラン-2-イル)-2-プロペン-1-イル)エステル 5.61 mg (1.20 mm)

○ 1) より実施例 3 の 2) に準じて表題化合物を得た。

収量 221 mg (0.53 mmol) 収率 44.6%

MS (ESI, m/z) 412 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d6) : 2.26 (3H, s), 2.30 (3H, s), 4.55-4.75 (2H, m), 4.91 (1H, s), 6.10 (1H, dt), 6.32 (1H, d), 6.36-6.50 (2H, m), 7.09-7.29 (4H, m), 7.61 (1H, s), 8.88 (1H, s)

実施例 4 1 4-(3-カルボキシフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステル

1) 4-(3-カルボキシフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

アセト酢酸 2-シアノエチル 466 mg (3.0 mmol)、3-アミノクロトン酸シンナミル 652 mg (3.0 mmol) と 3-カルボキシベンズアルデヒド 451 mg (3.0 mmol) を 2-プロパノール 15 ml 中、70°Cで 1 晩加熱攪拌した。減圧下で 2-プロパノールを留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 9:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 833 mg (1.71 mmol) 収率 57%

MS (ESI, m/z) 485 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.30 (6H, s), 2.57 (2H, t), 4.12-4.28 (2H, m), 4.61-4.77 (2H, m), 5.07 (1H, s), 6.20 (1H, dt), 6.50 (1H, d), 7.17-7.37 (7H, m), 7.49-7.57 (1H, m), 7.78-7.86 (1H, m), 7.99 (1H, bs)

2) 4-(3-カルボキシフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

4-(3-カルボキシフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロペニ-1-イル)エステル 277 mg (0.569 mmol)
より実施例3の2)に準じて表題化合物を得た

収量 101 mg (0.232 mmol) 収率 41%

MS (ESI, m/z) 432 (M-H) -

¹H-NMR (DMSO-d6) : 2.26 (3H, s), 2.30 (3H, s), 4.57-4.74 (2H, m), 4.98 (1H, s), 6.31 (1H, dt), 6.48 (1H, d), 7.20-7.43 (7H, m), 7.67-7.72 (1H, m), 7.81-7.84 (1H, m), 8.86 (1H, bs)

実施例4 2 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-ニトロ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (3-フェニル-2-プロペニ-1-イル)エステルの合成

ニトロアセトン 312 mg (3.03 mmol)、3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 65.8 mg (3.03 mmol)、と3-クロロベンズアルデヒド 0.34 ml (3.0 mmol) より実施例1の1)に準じて表題化合物を得た

収量 259 mg (0.61 mmol) 収率 20.3%

MS (ESI, m/z) 423 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.41 (3H, s), 2.55 (3H, s), 4.64-4.80 (2H, m), 5.43 (1H, s), 5.88 (1H, s), 6.19 (1H, dt), 6.53 (1H, d), 7.13-7.16 (2H, m), 7.21-7.38 (7H, m)

実施例4 3 2,6-ジメチル-4-(2-ナフチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ (3-フェニル-2-プロペニ-1-イル)エステル

1) 2,6-ジメチル-4-(2-ナフチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル

- 2 - プロペン - 1 - イル) エステルの合成

アセト酢酸 2 - シアノエチル 310 mg (2.0 mmol) 、 3 - アミノクロトン酸シンナミル 435 mg (2.0 mmol) と 2 - ナフトアルデヒド 313 mg (2.0 mmol) より実施例 1 の 1) に準じて表題化合物を得た。

収量 429 mg (0.873 mmol) 収率 44%

MS (ESI, m/z) 491 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.40 (6H, s), 2.57 (2H, t), 4.20-4.27 (2H, m), 4.60-4.80 (2H, m), 5.20 (1H, s), 5.73 (1H, bs), 6.17 (1H, dt), 6.43 (1H, d), 7.16-7.77 (12H, m)

2) 2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - ナフチル) - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3, 5 - ジカルボン酸 モノ (3 - フェニル - 2 - プロペン - 1 - イル) エステルの合成

2, 6 - ジメチル - 4 - (2 - ナフチル) - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3, 5 - ジカルボン酸 3 - (2 - シアノエチル) エステル 5 - (3 - フェニル - 2 - プロペン - 1 - イル) エステル 429 mg (0.873 mmol) より実施例 3 の 2) に準じて表題化合物を得た。

収量 234 mg (0.533 mmol) 収率 61%

MS (ESI, m/z) 438 (M-H) -

¹H-NMR (DMSO-d6) : 2.28 (3H, s), 2.32 (3H, s), 4.56-4.77 (2H, m), 5.12 (1H, s), 6.27 (1H, dt), 6.39 (1H, d), 7.16-7.30 (5H, m), 7.38-7.46 (3H, m), 7.58-7.60 (1H, m), 7.73-7.82 (3H, m), 8.84 (1H, bs)

実施例 4 4 2, 6 - ジメチル - 4 - (3 - フェニル - 2 - プロペン - 1 - イル) - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3, 5 - ジカルボン酸 モノ (3 - フェニル - 2 - プロペン - 1 - イル) エステル

1) 2, 6 - ジメチル - 4 - (3 - フェニル - 2 - プロペン - 1 - イル) - 1,

4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エス
テル 5-(3-フェニル-2-プロペニ-1-イル)エステルの合成

アセト酢酸 2-シアノエチル 310 mg (2.0 mmol)、3-アミノクロ
トン酸シンナミル 435 mg (2.0 mmol) とシンナムアルデヒド 0.253 m
l (2.0 mmol) より実施例1の1)に準じて表題化合物を得た。

収量 520 mg (1.11 mmol) 収率 56%

MS (ESI, m/z) 467 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.34 (6H, s), 2.70 (2H, t), 4.30-4.42 (2H, m), 4.66 (1
H, d), 4.70-4.92 (2H, m), 5.69 (1H, bs), 6.12-6.35 (3H, m), 6.65 (1H, d)
, 7.13-7.33 (10H, m)

2) 2, 6-ジメチル-4-(3-フェニル-2-プロペニ-1-イル)-1,
4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ(3-フェニル-2-プロ
ペニ-1-イル)エステルの合成

2, 6-ジメチル-4-(3-フェニル-2-プロペニ-1-イル)-1, 4
-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エス
テル 5-(3-フェニル-2-プロペニ-1-イル)エステル 520 mg (1.1
1 mmol) より実施例3の2)に準じて表題化合物を得た。

収量 146 mg (0.351 mmol) 収率 32%

MS (ESI, m/z) 414 (M-H) -

¹H-NMR (DMSO-d6) : 2.25 (3H, s), 2.29 (3H, s), 4.51 (1H, t), 4.63-4.8
7 (2H, m), 6.12 (1H, d), 6.39 (1H, dt), 6.63 (1H, d), 7.13-7.37 (10H, m)
, 8.79 (1H, m)

実施例4 5 4-(3-クロロフェニル)-2-ジメトキシメチル-6-メチル
-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(3-フェニル-2
-プロペニ-1-イル)エステル

1) 4, 4-ジメトキシ-3-オキソ酪酸 (3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステルの合成

4, 4-ジメトキシ-3-オキソ酪酸 エチル2.68 g (14.1 mmol)、シンナミルアルコール5.14 ml (40.0 mmol) と4-ジメチルアミノピリジン244 mg (2.0 mmol) をトルエン40 ml 中、2晩加熱環流させた。得られた反応液に磷酸緩衝液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 9:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 2.83 g (10.2 mmol) 収率 72%

MS (ESI, m/z) 277 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) : 3.42 (6H, s), 3.63 (2H, s), 4.59 (1H, s), 4.78-4.83 (2H, m), 6.28 (1H, dt), 6.67 (1H, d), 7.23-7.42 (5H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2-ジメトキシメチル-6-メチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 5-(2-シアノエチル) エステル 3-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステルの合成

4, 4-ジメトキシ-3-オキソ酪酸 (3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステル2.09 g (7.5 mmol)、3-クロロベンズアルデヒド0.85 ml (7.5 mmol) とピペリジン0.1 ml をベンゼン7.5 ml 中、水を除きつつ1晩加熱環流させた。反応液を水で洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣と3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル1.16 g (7.5 mmol) を2-プロパノール37.5 ml 中、70°Cで4晩加熱攪拌した。さらに常圧下で2-プロパノールを留去しつつ、120°Cで1晩加熱攪拌した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 2:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 2.02 g (3.76 mmol) 収率 76%

MS (ESI, m/z) 535 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.39 (3H, s), 2.61 (2H, t), 3.44 (3H, s), 3.47 (3H, s), 4.19-4.32 (2H, m), 4.66-4.83 (2H, m), 5.05 (1H, s), 6.04 (1H, s), 6.24 (1H, dt), 6.56 (1H, d), 6.83 (1H, bs), 7.10-7.39 (9H, m)

3) 4-(3-クロロフェニル)-2-ジメトキシメチル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2-ジメトキシメチル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 5-(2-シアノエチル)エステル 3-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステル 50.5 mg (0.094 mmol) をメタノール 1.88 ml に溶解し 1 標定水酸化ナトリウム水溶液 0.188 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。硫酸水素カリウム水溶液を加えた後減圧下でメタノールを留去した。残渣を水、およびヘキサン：酢酸エチル 3:1 で洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 11.0 mg (0.023 mmol) 収率 24%

MS (ESI, m/z) 482 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.38 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.47 (3H, s), 4.65-4.83 (2H, m), 5.06 (1H, s), 6.04 (1H, s), 6.23 (1H, dt), 6.54 (1H, d), 6.86 (1H, bs), 7.07-7.38 (9H, m)

実施例 4 6 4-(3-クロロフェニル)-2-シアノ-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステル

1) 4-(3-クロロフェニル)-2-ホルミル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 5-(2-シアノエチル)エステル 3 -

(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2-ジメトキシメチル-6-メチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 5-(2-シアノエチル) エステル
 3-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステル 1.82 g (3.38 mmol) をアセトン 12.7 ml に溶解し 6 規定塩酸 1.27 ml を加え、0 °C で 6 時間攪拌した。減圧下でアセトンを留去した後、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 3:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 290 mg (0.590 mmol) 収率 17%

MS (ESI, m/z) 489 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.44 (3H, s), 2.62 (2H, t), 4.22-4.30 (2H, m), 4.76-4.91 (2H, m), 5.14 (1H, s), 6.25 (1H, dt), 6.62 (1H, d), 7.03 (1H, bs), 7.14-7.40 (9H, m), 10.51 (1H, s)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2-シアノ-6-メチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 5-(2-シアノエチル) エステル 3-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2-ホルミル-6-メチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 5-(2-シアノエチル) エステル 3-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステル 290 mg (0.590 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 49.6 mg (0.711 mmol) と酢酸ナトリウム 72.6 mg (0.886 mmol) を酢酸 1.78 ml 中、45 °C で 5 時間加熱攪拌した。反応液に無水酢酸 0.195 ml (2.06 mmol) を加え 45 °C で 1.5 時間加熱攪拌した後、さらに 100 °C で 1 晩加熱攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機

層を水で洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去後残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 1:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 155 mg (0.318 mmol) 収率 54%

MS (ESI, m/z) 486 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.39 (3H, s), 2.62 (2H, t), 4.18-4.33 (2H, m), 4.75-4.93 (2H, m), 5.08 (1H, s), 6.25 (1H, dt), 6.63 (1H, d), 7.16-7.39 (9H, m)
 3) 4-(3-クロロフェニル)-2-シアノ-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(3-フェニル-2-プロペニル-1-イル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2-シアノ-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 5-(2-シアノエチル)エステル 3-(3-フェニル-2-プロペニル-1-イル)エステル 82.3 mg (1.69 mmol) をテトラヒドロフラン 1.69 ml に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.338 ml を加え、室温で 7 時間攪拌した。硫酸水素カリウム水溶液を加えた後減圧下でテトラヒドロフランを留去した。残渣を水、およびヘキサン:酢酸エチル 1:2 で洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 33.2 mg (0.076 mmol) 収率 45%

MS (ESI, m/z) 433 (M-H) -

¹H-NMR (d6-DMSO) : 2.29 (3H, s), 4.70-4.90 (2H, m), 5.02 (1H, s), 6.31 (1H, dt), 6.60 (1H, d), 7.10-7.42 (9H, m)

実施例 4 7 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(2-フェニルオキシエチル)エステルの合成

1) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジ

ン-3, 5-ジカルボン酸 モノ(2-シアノエチル) エステルの合成

3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 3. 53 g (22. 9 mmol)、アセト酢酸 ベンジルエステル 4. 40 g (22. 9 mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド 2. 60 ml (23. 0 mmol) を 2-プロパノール 100 ml 中、80°Cで3日間加熱攪拌した。減圧下で 2-プロパノールを留去し 4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(シアノエチル) エステル 5-ベンジルエステルを得た。これに酢酸エチル 100 ml、10%パラジウム炭素を加え、常圧水素雰囲気下室温で7日間攪拌した。反応液を濾過、濾液を減圧下留去した。残渣をクロロホルムで洗浄し表題化合物を得た。

収量 4. 82 g (13. 4 mmol) 収率 58. 4%

MS (ESI, m/z) 359 (M-H)-

1H-NMR (DMSO-d6) : 2.27 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.79-2.86 (2H, m), 4.15 (2H, t), 4.87 (1H, s), 7.10-7.28 (5H, m), 8.90 (1H, s)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル 5-(2-フェニルオキシエチル) エステルの合成

ジクロロメタン 10 ml 中 4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ(2-シアノエチル) エステル 250 mg (0.69 mmol)、2-フェニルオキシエタノール 0.1 ml (0.8 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 187 mg (0.98 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 18 mg (0.15 mmol) を室温で2日間攪拌した。水を加えクロロホルム抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 2:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 168 mg (0.35 mmol) 収率 50.3%
 MS (ESI, m/z) 479 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.34 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.56 (2H, t), 4.08-4.28 (4H, m), 4.33-4.48 (2H, m), 4.99 (1H, s), 5.73 (1H, s), 6.88-7.11 (4H, m), 7.17-7.23 (2H, m), 7.26-7.33 (3H, m)

3) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(2-フェニルオキシエチル)エステルの合成
 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(2-フェニルオキシエチル)エステル 161 mg (0.33 mmol) より実施例3の2)に準じて表題化合物を得た。

収量 109 mg (0.25 mmol) 収率 77.2%
 MS (ESI, m/z) 426 (M-H) -

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.25 (3H, s), 2.27 (3H, s), 4.02-4.38 (4H, m), 4.88 (1H, s), 6.91-6.99 (3H, m), 7.10-7.18 (4H, m), 7.29 (2H, t), 8.84 (1H, s)

実施例4 8 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(4-フェニルブチル)エステル
 1) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(4-フェニルブチル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(2-シアノエチル)エステル 259 mg (0.718 mmol)、4-フェニルブチルアルコール 0.122 ml (0.79 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩

19.3 mg (1.01 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン 17.5 mg (0.144 mmol) をジクロロメタン 7.2 ml 中、室温で 1 晩攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去後残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 1 : 1) で精製し表題化合物を得た。

収量 135.5 mg (0.275 mmol) 収率 38%

MS (ESI, m/z) 491 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.54-1.76 (4H, m), 2.33 (6H, s), 2.54-2.70 (2H, m), 3.97-4.14 (2H, m), 4.14-4.30 (2H, m), 4.95 (1H, s), 5.86 (1H, bs), 7.10-7.30 (9H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ (4-フェニルブチル) エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル 5-(4-フェニルブチル) エステル 135.5 mg (0.275 mmol) をテトラヒドロフラン 2.75 ml に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.55 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。2 規定塩酸を加えた後減圧下でテトラヒドロフランを留去、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をヘキサン: 酢酸エチル 5 : 1 で洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 42.3 mg (0.0961 mmol) 収率 35%

MS (ESI, m/z) 438 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.45-1.55 (4H, m), 2.24 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.45-2.55 (2H, m), 3.92-4.08 (2H, m), 4.86 (1H, s), 7.07-7.30 (9H, m), 8.77 (1H, bs)

実施例 4 9 4-(3-ヒドロキシフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジ

ヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

1) 4-(3-ヒドロキシフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸3-(2-シアノエチル)エステル(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

アセト酢酸2-シアノエチル454mg(2.92mmol)、3-アミノクロトン酸シンナミル641mg(2.95mmol)と3-ヒドロキシベンズアルデヒド358mg(2.93mmol)より実施例1の1)に準じて表題化合物を得た。

収量 651mg (1.42mmol) 収率 48.7%

MS (ESI, m/z) 457 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.32 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.67 (2H, t), 4.16-4.42 (2H, m), 4.62-4.82 (2H, m), 4.99 (1H, s), 5.78 (1H, s), 6.23 (1H, dt), 6.51 (1H, d), 6.66 (1H, dd), 6.82 (1H, d), 6.94 (1H, m), 7.09 (1H, t), 7.20-7.38 (5H, m)

2) 4-(3-ヒドロキシフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

4-(3-ヒドロキシフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸3-(2-シアノエチル)エステル(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステル541mg(1.18mmol)より実施例3の2)に準じて表題化合物を得た。

収量 358mg (0.88mmol) 収率 74.6%

MS (ESI, m/z) 404 (M-H) -

¹H-NMR (DMSO-d6) : 2.24 (3H, s), 2.29 (3H, s), 4.60-4.77 (2H, s), 4.8

9 (1H, s), 6.33 (1H, dt), 6.46-6.55 (2H, m), 6.60-6.66 (2H, m), 6.97 (1H, t), 7.22-7.42 (5H, m), 8.75 (1H, s), 9.12 (1H, s)

実施例 5.0 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-フェニルオキシプロピル)エステルの合成

1) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニルオキシプロピル)エステルの合成

ジクロロメタン 10 ml 中 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(2-シアノエチル)エステル 250 mg (0.69 mmol)、3-フェニルオキシプロパノール 130 mg (0.85 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 162 mg (0.84 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 21 mg (0.17 mmol) を室温で 1 晩攪拌した。水を加えジクロロメタン抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 2:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 195 mg (0.39 mmol) 収率 57.0 %

MS (ESI, m/z) 493 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.04-2.13 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.57-2.63 (2H, m), 3.88-3.96 (2H, m), 4.18-4.35 (4H, m), 4.94 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.82-6.98 (3H, m), 7.08-7.38 (6H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-フェニルオキシプロピル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニルオキシプロピル)エステル 1.95 mg (0.39 mmol) より実施例3の2)に準じて表題化合物を得た。

収量 1.04 mg (0.23 mmol) 収率 59.5%

MS (ESI, m/z) 440 (M-H) -

¹H-NMR (DMSO-d6) : 1.95-2.02 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.82-3.94 (2H, m), 4.02-4.20 (2H, m), 4.87 (1H, s), 6.81-6.96 (3H, m), 7.08-7.36 (6H, m), 8.83 (1H, s)

実施例5 1 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(2-フェニルシクロプロピルメチル)エステルの合成

1) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(2-フェニルシクロプロピルメチル)エステルの合成

ジクロロメタン 1.0 ml 中 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(2-シアノエチル)エステル 3.06 mg (0.85 mmol)、2-フェニルシクロプロピルメタノール 1.88 mg (1.27 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 2.43 mg (1.27 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 2.3 mg (0.18 mmol) を室温で1時間攪拌した。水を加えジクロロメタン抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 2:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 1.87 mg (0.38 mmol) 収率 44.7%

MS (ESI, m/z) 489 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.84-1.02 (2H, m), 1.42-1.52 (1H, m), 1.79-1.88 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.56 (2H, t), 3.96-4.12 (2H, m), 4.18-4.30 (2H, m), 4.99 (1H, s), 5.70 (1H, s), 7.00-7.33 (9H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(2-フェニルシクロプロピルメチル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(2-フェニルシクロプロピルメチル)エステル 1.81 mg (0.37 mmol) より実施例3の2)に準じて表題化合物を得た。

収量 4.1 mg (0.09 mmol) 収率 25.3%

MS (ESI, m/z) 436 (M-H) -

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.78-1.00 (2H, m), 1.31-1.43 (1H, m), 1.82-1.92 (1H, m), 2.26 (6H, s), 3.88-4.08 (2H, m), 4.90 (1H, s), 7.01-7.32 (9H, m), 8.81 (1H, s)

実施例5 2 4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステル

1) 3-オキソ吉草酸 (3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

3-オキソ吉草酸 メチル 1.26 ml (10.0 mmol)、シンナミルアルコール 2.57 ml (20.0 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン 1.22 mg (1.0 mmol) をトルエン 2.0 ml 中、1晩加熱環流させた。得られた反応液に磷酸緩衝液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無

水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 9:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 1.94 g (8.36 mmol) 収率 84%

MS (ESI, m/z) 231 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.09 (3H, t), 2.57 (2H, d), 3.49 (2H, s), 4.80 (2H, d), 6.28 (1H, dt), 6.67 (1H, d), 7.23-7.42 (5H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸-5-(2-シアノエチル)エステル 3-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

3-オキソ吉草酸 (3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステル 4.65 mg (2.0 mmol)、3-アミノクロトン酸 (2-シアノエチル)エステル 3.09 mg (2.0 mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド 0.227 ml (2.0 mmol) を 2-プロパノール 1.0 ml 中、70°Cで1晩加熱攪拌した。さらに常圧下で 2-プロパノールを留去しつつ、120°Cで3時間加熱攪拌した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 2:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 4.94 mg (1.01 mmol) 収率 50%

MS (ESI, m/z) 489 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.19-1.29 (3H, m), 2.37 (3H, s), 2.62 (2H, t), 2.65-2.87 (2H, m), 4.19-4.33 (2H, m), 4.64-4.80 (2H, m), 5.01 (1H, s), 5.82 (1H, bs), 6.23 (1H, dt), 6.53 (1H, d), 7.08-7.38 (9H, m)

3) 4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-6-メチル-1,4-ジヒドロピ

リジン-3, 5-ジカルボン酸 5-(2-シアノエチル) エステル 3-(3-フェニル-2-プロペニー-1-イル) エステル 494 mg (1.01 mmol) をメタノール 10.1 ml に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 1.01 ml を加え、室温で 4 時間攪拌した。2 規定塩酸を加えた後減圧下でメタノールを留去、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をヘキサン：酢酸エチル 5:1 で洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 329 mg (1.61 mmol) 収率 74%

MS (ESI, m/z) 436 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d6) : 1.10-1.20 (3H, m), 2.26 (3H, s), 2.63-2.80 (2H, m), 4.58-4.77 (2H, m), 4.93 (1H, s), 6.34 (1H, dt), 6.50 (1H, d), 7.10-7.41 (9H, m), 8.85 (1H, bs)

実施例 53 4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ (3, 3-ジフェニル-2-プロペニー-1-イル) エステルの合成

1) 4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル 5-(3, 3-ジフェニル-2-プロペニー-1-イル) エステルの合成

ジクロロメタン 10 ml 中 4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ (2-シアノエチル) エステル 308 mg (0.85 mmol)、3, 3-ジフェニル-2-プロペニー-1-オール 348 mg (1.65 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 260 mg (1.36 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 26 mg (0.21 mmol) を室温で 1 時間攪拌した。水を加えジクロロメタン抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で溶媒を留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル 2:1) で

精製し表題化合物を得た。

収量 116 mg (0.21 mmol) 収率 24.6%

MS (ESI, m/z) 551 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.36 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.63 (2H, t), 4.20-4.34 (2H, m), 4.54-4.68 (2H, m), 4.99 (1H, s), 5.69 (1H, s), 6.13 (1H, t), 7.09-7.36 (14H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3,3-ジフェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3,3-ジフェニル-2-プロペン-1-イル)エステル 112 mg (0.21 mmol) より実施例3の2)に準じて表題化合物を得た。

収量 27 mg (0.05 mmol) 収率 25.6%

MS (ESI, m/z) 498 (M-H) -

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.25 (3H, s), 2.27 (3H, s), 4.47 (2H, m), 4.89 (1H, s), 6.13 (1H, t), 7.05-7.42 (14H, m), 8.84 (1H, s)

実施例5 4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステル

1) プロピオール酸 (3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

プロピオール酸 2.71 mL (4.4 mmol) とシンナミルアルコール 5.14 mL (4.0 mmol) を乾燥エーテル 20 mL に溶解し、-20°Cに冷却した後ジシクロヘキシリカルボジイミド 9.27 g (4.5 mmol) と4-ジメチルアミノ

ピリジン0.36 g (3.0 mmol) の乾燥エーテル溶液100 ml を滴下した。室温に昇温させて1晩攪拌した後不溶物を濾去し、濾液を2N塩酸、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 10:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 4.78 g (25.7 mmol) 収率 64%

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.89 (1H, s), 4.84 (2H, d), 6.28 (1H, dt), 6.70 (1H, d), 7.23-7.42 (5H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロペニル-1-イル)エステルの合成

アセト酢酸 (2-シアノエチル)エステル466 mg (3.0 mmol)、3-クロロベンズアルデヒド0.34 ml (3.0 mmol) とピペリジン0.0297 ml をベンゼン3.0 ml 中、水を除きつつ7時間加熱環流させた。反応液を水で洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣とプロピオール酸 (3-フェニル-2-プロペニル-1-イル)エステル559 mg (3.0 mmol)、酢酸アンモニウム232 mg (3.0 mmol) を酢酸3 ml 中、70°Cで13時間加熱攪拌し、さらに120°Cで4時間加熱攪拌した。減圧下で酢酸を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 1:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 257 mg (0.556 mmol) 収率 19%

MS (ESI, m/z) 461 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.34 (3H, s), 2.58 (2H, t), 4.18-4.31 (2H, m), 4.61-4.81 (2H, m), 4.94 (1H, s), 6.21 (1H, dt), 6.48 (1H, bs), 6.53 (1H, d), 7.10-7.41 (10H, m)

3) 4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 5-(3-フェニル-2-プロペニー-1-イル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロペニー-1-イル)エステル 25.7 mg (0.556 mmol) をメタノール 5.56 ml に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.556 ml を加え、室温で 7 時間攪拌した。2 規定塩酸を加えた後減圧下でメタノールを留去、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をヘキサン：酢酸エチル 5:1 で洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 6.8 mg (0.166 mmol) 収率 30%

MS (ESI, m/z) 408 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d6) : 2.26 (3H, s), 4.60-4.78 (2H, m), 4.83 (1H, s), 6.33 (1H, dt), 6.54 (1H, d), 7.13-7.43 (10H, m), 9.19 (1H, bd)

実施例 55 4-(3-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペニー-1-イル)エステル
1) プロピオール酸(2-シアノエチル)エステルの合成

プロピオール酸 2.71 ml (4.4 mmol) と 2-シアノエタノール 2.73 ml (4.0 mmol) を乾燥エーテル 2.0 ml に溶解し、-20°C に冷却した後ジシクロヘキシルカルボジイミド 9.27 g (4.5 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン 0.36 g (3.0 mmol) の乾燥エーテル溶液 1.00 ml を滴下した。室温に昇温させて 1 晩攪拌した後不溶物を濾去し、濾液を 2 N 塩酸、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し表題化合物を得た。

収量 1.80 g (14.6 mmol) 収率 37%

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.75 (2H, t), 3.02 (1H, s), 4.36 (2H, t)

2) 4-(3-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロペニル-1-イル)エステルの合成

プロピオール酸 (2-シアノエチル)エステル 4.93 mg (4.0 mmol)、プロピオール酸 (3-フェニル-2-プロペニル-1-イル)エステル 7.45 mg (4.0 mmol)、3-クロロベンズアルデヒド 0.453 ml (4.0 mmol) と酢酸アンモニウム 6.17 mg (mmol) を酢酸 8 ml 中、60°Cで12時間加熱攪拌した。減圧下で酢酸を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル 1:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 1.04 mg (0.231 mmol) 収率 6%

MS (ESI, m/z) 447 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.62 (2H, t), 4.18-4.32 (2H, m), 4.61-4.81 (2H, m), 4.92 (1H, s), 6.20 (1H, dt), 6.52 (1H, bs), 7.10-7.43 (12H, m)

3) 4-(3-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ (3-フェニル-2-プロペニル-1-イル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロペニル-1-イル)エステル 1.04 mg (0.231 mmol) をメタノール 2.3 ml に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.231 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。2 規定塩酸を加えた後減圧下でメタノールを留去、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をヘキサン：酢酸エチル 3:1 で洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 6.2 mg (0.157 mmol) 収率 68%

MS (ESI, m/z) 394 (M-H)⁻

¹H-NMR (DMSO-d6) : 4.59-4.73 (2H, m), 4.76 (1H, s), 6.32 (1H, dt), 6.52 (1H, d), 7.10-7.30 (11H, m), 9.18 (1H, bt)

実施例 5 6 4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(3-フェニル-2-プロペニル-1-イル)エステル

1) 4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 5-(2-シアノエチル)エステル 3-(3-フェニル-2-プロペニル-1-イル)エステルの合成

アセト酢酸シンナミル 655 mg (3.0 mmol)、3-クロロベンズアルデヒド 0.34 ml (3.0 mmol) とピペリジン 0.0297 ml をベンゼン 3.0 ml 中、水を除きつつ 1 晩加熱環流させた。反応液を水で洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣とプロピオール酸(2-シアノエチル)エステル 370 mg (3.0 mmol)、酢酸アンモニウム 232 mg (3.0 mmol) を酢酸 3 ml 中、70°Cで 2 晩加熱攪拌した。減圧下で酢酸を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 3:2)で精製し表題化合物を得た。

収量 271 mg (0.587 mmol) 収率 20%

MS (ESI, m/z) 461 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.37 (3H, s), 2.63 (2H, t), 4.14-4.34 (2H, m), 4.61-4.77 (2H, m), 4.97 (1H, s), 6.19 (1H, dt), 6.27 (1H, bd), 6.51 (1H, d), 7.09-7.37 (10H, m)

3) 4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(3-フェニル-2-プロペニル-1-イル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,

5-ジカルボン酸 5-(2-シアノエチル)エステル 3-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステル 271 mg (0.587 mmol) より実施例4の2)に準じて表題化合物を得た。

収量 144 mg (0.351 mmol) 収率 60%

MS (ESI, m/z) 408 (M-H) -

¹H-NMR (DMSO-d6) : 2.30 (3H, s), 4.58-4.74 (2H, m), 4.85 (1H, s), 6.30 (1H, dt), 6.49 (1H, d), 7.08-7.43 (10H, m), 9.21 (1H, bd)

実施例5 7 2, 6-ジメチル-4-(4-メトキシフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸モノ (3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

1) 2, 6-ジメチル-4-(4-メトキシフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

アセト酢酸 2-シアノエチル 311 mg (2.00 mmol)、3-アミノクロトン酸シンナミル 437 mg (2.01 mmol) と 4-メトキシベンズアルデヒド 0.245 ml (2.01 mmol) より実施例1の1)に準じて表題化合物を得た。

収量 259 mg (0.55 mmol) 収率 27.4%

MS (ESI, m/z) 471 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.35 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.61 (2H, t), 3.73 (3H, s), 4.20-4.31 (2H, m), 4.63-4.83 (2H, m), 4.97 (1H, s), 5.63 (1H, s), 6.22 (1H, dt), 6.48 (1H, d), 6.74 (2H, d), 7.22 (2H, d), 7.24-7.34 (5H, m)

2) 2, 6-ジメチル-4-(4-メトキシフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸モノ (3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

2, 6-ジメチル-4-(4-メトキシフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロペニル-1-イル)エステル 25.9 mg (0.55 mmol) より実施例3の2)に準じて表題化合物を得た。

収量 13.8 mg (0.33 mmol) 収率 60.0%

MS (ESI, m/z) 418 (M-H) -

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.24 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.66 (3H, s), 4.56-4.77 (2H, m), 4.87 (1H, s), 6.30 (1H, dt), 6.44 (1H, d), 6.75 (2H, d), 7.08 (2H, d), 7.22-7.39 (5H, m), 8.72 (1H, s)

実施例5 8 2, 6-ジメチル-4-(4-メチルフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ(3-フェニル-2-プロペニル-1-イル)エステルの合成

1) 2, 6-ジメチル-4-(4-メチルフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロペニル-1-イル)エステルの合成

アセト酢酸 2-シアノエチル 31.6 mg (2.04 mmol)、3-アミノクロトン酸シンナミル 43.9 mg (2.02 mmol) と 4-メチルベンズアルデヒド 0.235 ml (1.99 mmol) より実施例1の1)に準じて表題化合物を得た。

収量 35.0 mg (0.77 mmol) 収率 38.6%

MS (ESI, m/z) 455 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.27 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.61 (2H, t), 4.20-4.30 (2H, m), 4.63-4.82 (2H, m), 4.99 (1H, s), 5.64 (1H, s), 6.22 (1H, dt), 6.47 (1H, d), 7.02 (2H, d), 7.20 (2H, d), 7.23-7.34 (5H, m)

2) 2, 6-ジメチル-4-(4-メチルフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジ

ン-3, 5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペニル-1-イル)エステルの合成

2, 6-ジメチル-4-(4-メチルフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸3-(2-シアノエチル)エステル5-(3-フェニル-2-プロペニル-1-イル)エステル340mg(0.75mmol)より実施例3の2)に準じて表題化合物を得た。

収量 226mg(0.56mmol) 収率 75.2%

MS (ESI, m/z) 402 (M-H)

¹H-NMR (DMSO-d6) : 2.20 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.28 (3H, s), 4.56-4.76 (2H, m), 4.90 (1H, s), 6.30 (1H, dt), 6.43 (1H, d), 6.99 (2H, d), 7.06 (2H, d), 7.22-7.38 (5H, m), 8.74 (1H, s)

実施例5 9 2, 6-ジメチル-4-(ピリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペニル-1-イル)エステルの合成

1) 2, 6-ジメチル-4-(ピリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸3-(2-シアノエチル)エステル(3-フェニル-2-プロペニル-1-イル)エステルの合成

アセト酢酸2-シアノエチル465mg(3.00mmol)、3-アミノクロトン酸シンナミル655mg(3.01mmol)と4-ピリジルアルデヒド0.285ml(2.99mmol)より実施例1の1)に準じて表題化合物を得た。

収量 776mg (1.75mmol) 収率 58.5%

MS (ESI, m/z) 442 (M-H)

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.38 (6H, s), 2.63 (2H, dt), 4.27 (2H, dt), 4.66-4.82 (2H, m), 5.05 (1H, s), 5.96 (1H, s), 6.23 (1H, dt), 6.54 (1H, d), 7.23 (2H, d), 7.24-7.38 (5H, m), 8.45 (2H, d)

2) 2, 6-ジメチル-4-(ピリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

2, 6-ジメチル-4-(ピリジン-4-イル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸3-(2-シアノエチル)エステル(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステル4.98mg(1.12mmol)より実施例3の2)に準じて表題化合物を得た。

収量 351mg(0.90mmol) 収率 80.3%

MS(ESI, m/z) 389(M-H)

¹H-NMR(DMSO-d6) : 2.27(3H, s), 2.31(3H, s), 4.61-4.77(2H, m), 4.95(1H, s), 6.33(1H, dt), 6.50(1H, d), 7.16(2H, dd), 7.22-7.42(5H, m), 8.40(2H, dd), 8.94(1H, s)

実施例6 0 5-アセチル-4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

アセチルアセトン0.21ml(2.05mmol)、3-アミノクロトン酸シンナミル4.42mg(2.04mmol)と3-クロロベンズアルデヒド0.23ml(2.03mmol)より実施例1の1)に準じて表題化合物を得た。

収量 383mg(0.91mmol) 収率 44.7%

MS(ESI, m/z) 420(M-H)

¹H-NMR(CDCl₃) : 2.17(3H, s), 2.33(3H, s), 2.37(3H, s), 4.70-4.88(2H, m), 5.05(1H, s), 5.72(1H, s), 6.30(1H, dt), 6.62(1H, d), 7.11-7.20(3H, m), 7.23-7.41(6H, m)

実施例6 1 2, 6-ジメチル-4-(ピリジン-2-イル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸モノ(3-フェニル-2-プロペン-1-

イル) エステルの合成

1) 2, 6-ジメチル-4-(ピリジン-2-イル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル (3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステルの合成

アセト酢酸 2-シアノエチル 472 mg (3.03 mmol)、3-アミノクロトン酸シンナミル 660 mg (3.04 mmol) と 2-ピリジルアルデヒド 0.285 ml (3.00 mmol) より実施例 1 の 1) に準じて表題化合物を得た。

収量 484 mg (1.09 mmol) 収率 36.3%

MS (ESI, m/z) 442 (M-H)-

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.28 (6H, s), 2.60 (2H, dt), 4.15-4.33 (2H, m), 4.62-4.78 (2H, m), 5.23 (1H, s), 6.22 (1H, dt), 6.52 (1H, d), 7.11-7.17 (1H, m), 7.22-7.38 (6H, m), 7.45 (1H, d), 7.57 (1H, dt), 8.50 (1H, d)

2) 2, 6-ジメチル-4-(ピリジン-2-イル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ (3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステルの合成

2, 6-ジメチル-4-(ピリジン-2-イル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル (3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステル 468 mg (1.06 mmol) より実施例 3 の 2) に準じて表題化合物を得た。

収量 305 mg (0.78 mmol) 収率 74.0%

MS (ESI, m/z) 389 (M-H)-

¹H-NMR (DMSO-d6) : 2.23 (3H, s), 2.27 (3H, s), 4.58-4.77 (2H, m), 5.09 (1H, s), 6.31 (1H, dt), 6.52 (1H, d), 7.08-7.42 (7H, m), 7.59 (1H, dt), 8.42 (1H, d), 8.75 (1H, s)

実施例 6 2 4-(4-ブロモフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒド

ロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ (3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステルの合成

1) 4-(4-ブロモフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステルの合成

アセト酢酸 2-シアノエチル 4.06 mg (2.62 mmol)、3-アミノクロトン酸シンナミル 5.66 mg (2.60 mmol) と 4-ブロモベンズアルデヒド 4.88 mg (2.64 mmol) より実施例1の1) に準じて表題化合物を得た。

収量 7.09 mg (1.36 mmol) 収率 52.3%

MS (ESI, m/z) 519 (M-H) -

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.25 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.62 (2H, dt), 4.25 (2H, dt), 4.63-4.82 (2H, m), 4.99 (1H, s), 5.72 (1H, s), 6.20 (1H, dt), 6.48 (1H, d), 7.19 (2H, d), 7.23-7.36 (7H, m)

2) 4-(4-ブロモフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ (3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステルの合成

4-(4-ブロモフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステル 6.98 mg (1.33 mmol) より実施例3の2) に準じて表題化合物を得た。

収量 4.95 mg (1.06 mmol) 収率 79.5%

MS (ESI, m/z) 466 (M-H) -

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.24 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.29 (3H, s), 4.56-4.78 (2H, m), 4.90 (1H, s), 6.29 (1H, dt), 6.42 (1H, d), 7.13 (2H, d), 7.22-7.44 (7H, m), 8.83 (1H, s)

実施例 6 3 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-(4カルボキシフェニル)-2-プロペニル-1-イル)エステルの合成

1) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-(4-(2-シアノエチルオキシカルボニル)フェニル)-2-プロペニル-1-イル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(2-プロペニル-1-イル)エステル 307 mg (0.77 mmol)、4-ヨード安息香酸 2-シアノエチルエステル 278 mg (0.92 mmol)、酢酸パラジウム 1.9 mg (0.08 mmol) とトリエチルアミン 0.14 ml (1.0 mmol) を DMF 5 ml 中 100°C で 1 晩加熱攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 2:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 192 mg (0.33 mmol) 収率 43.4%

MS (ESI, m/z) 572 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.37 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.63-2.90 (4H, m), 4.22-4.58 (4H, m), 4.65-4.87 (2H, m), 5.03 (1H, s), 6.02 (1H, s), 6.35 (1H, d t), 6.50 (1H, d), 7.08-7.32 (5H, m), 7.41 (2H, d), 8.01 (2H, d)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノ(3-(4カルボキシフェニル)-2-プロペニル-1-イル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル)エステル 5-(3-(4

-(2-シアノエチルオキシカルボニル)フェニル)-2-プロペン-1-イル)エステル 185 mg (0.32 mmol) をメタノール 10 ml に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。2 規定塩酸を加えた後減圧下でメタノールを留去、水を加え固体を濾過した。これを薄層シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 1:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 8 mg (0.02 mmol) 収率 5.3%

MS (ESI, m/z) 466 (M-H) -

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.26 (3H, s), 2.31 (3H, s), 4.52-4.82 (2H, m), 4.94 (1H, s), 6.42-6.55 (1H, m), 6.59 (1H, d), 7.08-7.45 (5H, m), 7.48 (2H, d), 7.88 (2H, d), 8.89 (1H, s)

実施例 64 4-(3-メトキシカルボニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸モノ (3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステル

4-(3-カルボキシフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-(2-シアノエチル) エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステル 277 mg (0.569 mmol) をメタノール 1.45 ml に溶解しトリメチルシリルジアゾメタンのヘキサン溶液 (1 mol/l) 0.725 ml を加え、室温で 1 晩攪拌した。減圧下でメタノールを留去、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をメタノール 5.7 ml に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.57 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。2 規定塩酸を加えた後減圧下でメタノールを留去した。残渣を水およびヘキサン:酢酸エチル 1:1 で洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 89 mg (0.198 mmol) 収率 35%

1H-NMR (DMSO-d6) : 2.26 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.57-4.75 (2H, m), 4.99 (1H, s), 6.29 (1H, dt), 6.48 (1H, d), 7.24-7.47 (7H, m), 7.68-7.74 (1H, m), 7.81-7.84 (1H, m), 8.87 (1H, bs)

実施例 65 4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステル

1) 3-オキソ吉草酸 (2-トリメチルシリルエチル)エステルの合成

3-オキソ吉草酸 メチル 1.26 ml (10.0 mmol)、2-トリメチルシリルエタノール 2.87 ml (20.0 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン 122 mg (1.0 mmol) をトルエン 20 ml 中、1 晩加熱環流させた。得られた反応液に磷酸緩衝液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 10:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 2.17 g (10.0 mmol) 収率 100%

1H-NMR (CDCl₃) : 0.03 (9H, s), 0.97-1.03 (2H, m), 1.07 (3H, t), 2.56 (2H, q), 3.42 (2H, s), 4.08-4.14 (2H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-トリメチルシリルエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

3-オキソ吉草酸 (2-トリメチルシリルエチル)エステル 649 mg (3.0 mmol)、3-アミノクロトン酸 (3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステル 652 mg (3.0 mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド 340 ml (3.0 mmol) を 2-プロパノール 15 ml 中、70°Cで3晩加熱攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (

ヘキサン：酢酸エチル 5 : 1) で精製し表題化合物を得た。

収量 674 mg (1.26 mmol) 収率 42%

MS (ESI, m/z) 536 (M-H)-

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.02 (9H, s), 0.87-1.07 (2H, m), 1.20 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.60-2.87 (2H, m), 4.14 (2H, t), 4.65-4.82 (2H, m), 5.06 (1H, s), 6.01 (1H, s), 6.24 (1H, dt), 6.55 (1H, d), 7.07-7.38 (9H, m)

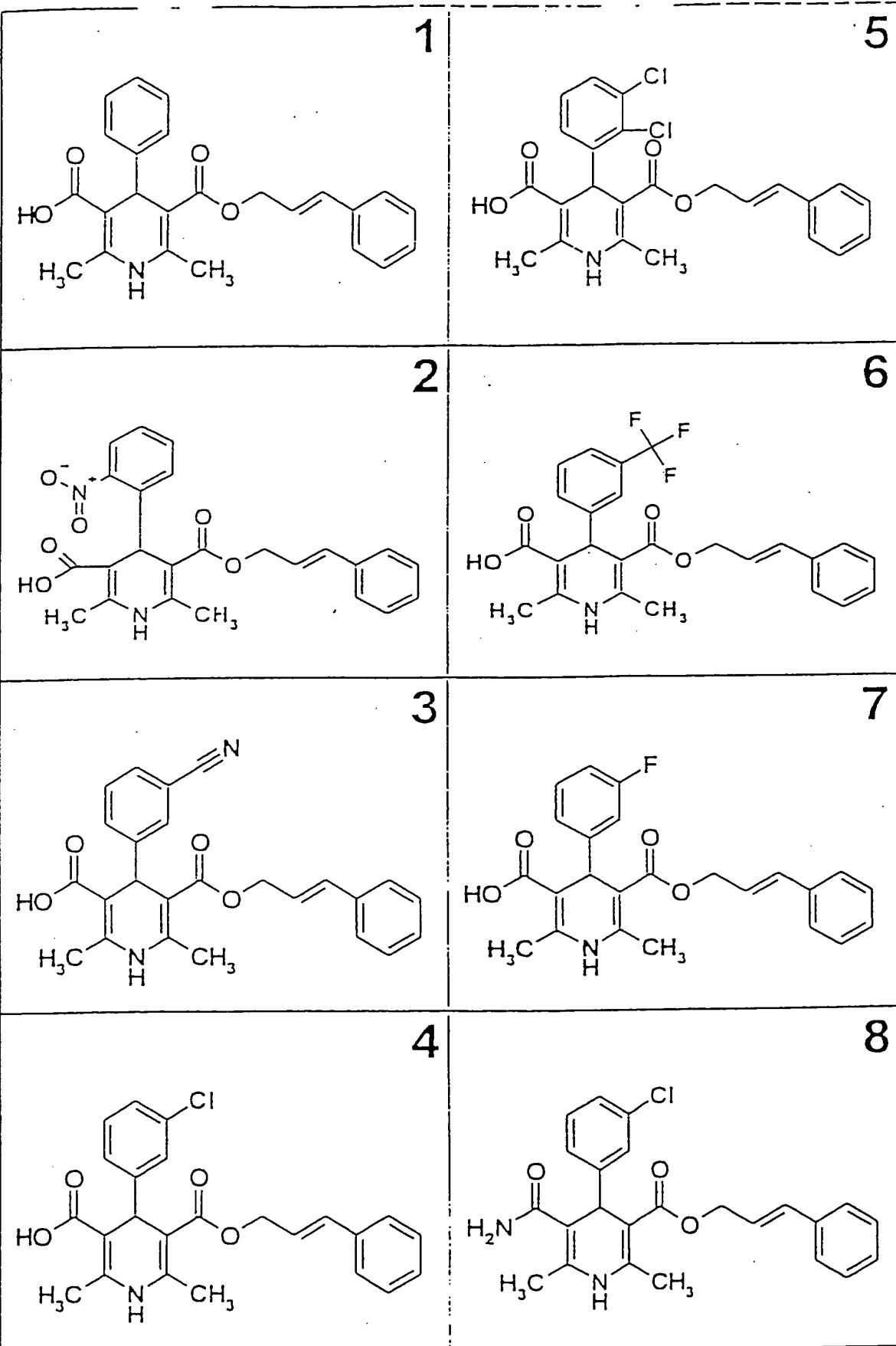
3) 4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステルの合成

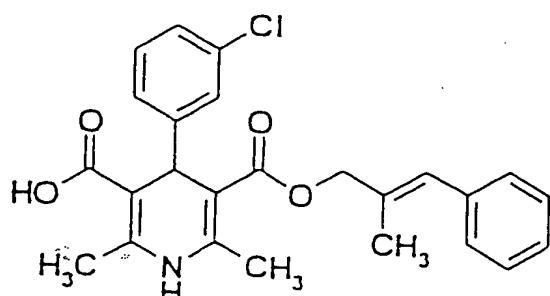
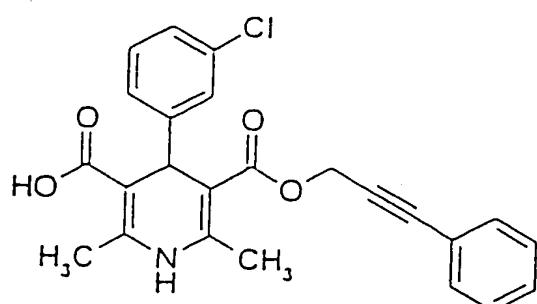
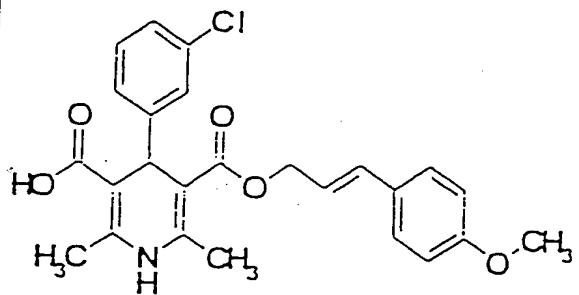
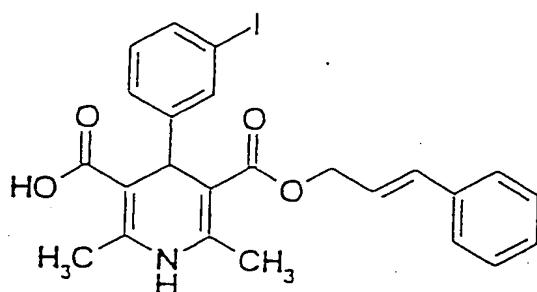
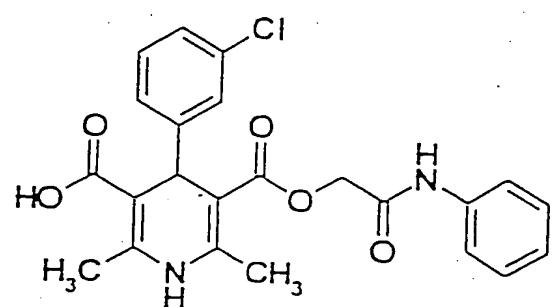
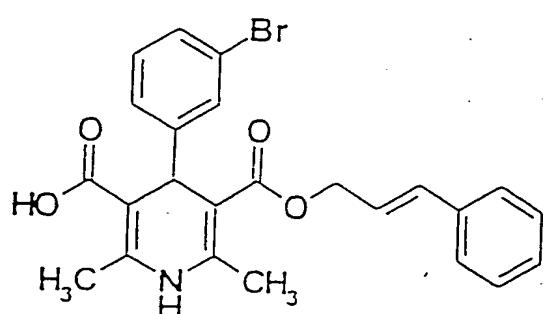
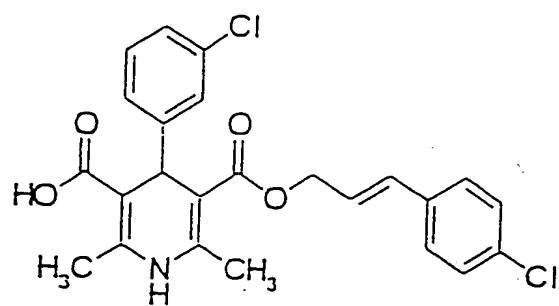
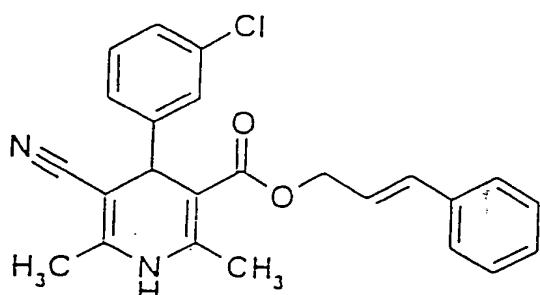
4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(2-トリメチルシリルエチル)エステル 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)エステル 674 mg (1.26 mmol) をテトラヒドロフラン 3.78 ml に溶解しフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (1 mol/l) 3.78 ml を加え、40 °C で3晩攪拌した。減圧下でテトラヒドロフランを留去し、メタノール及び2規定塩酸を加えた後減圧下でメタノールを留去、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をヘキサン：酢酸エチル 1 : 1 で洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 151 mg (0.344 mmol) 収率 27%

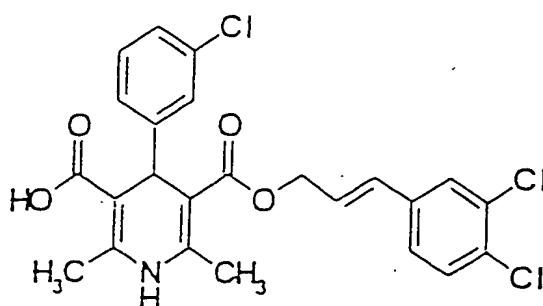
¹H-NMR (DMSO-d6) : 1.03-1.19 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.60-2.77 (2H, m), 4.59-4.77 (2H, m), 4.92 (1H, s), 6.33 (1H, dt), 6.53 (1H, d), 8.86 (1H, bs)

上記で合成した化合物の構造式を下記の表に実施例の番号とともに示す。

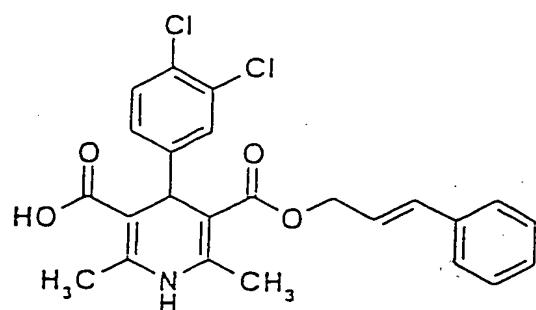




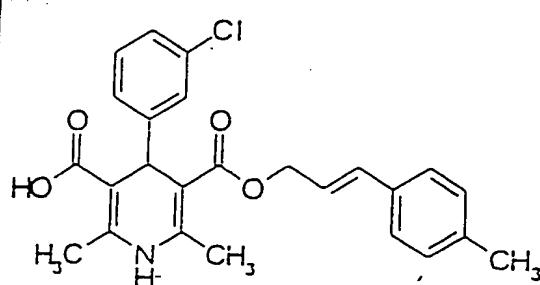
17



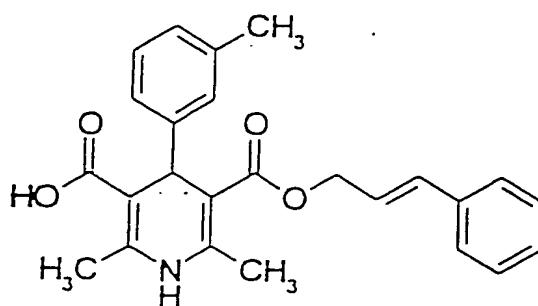
21



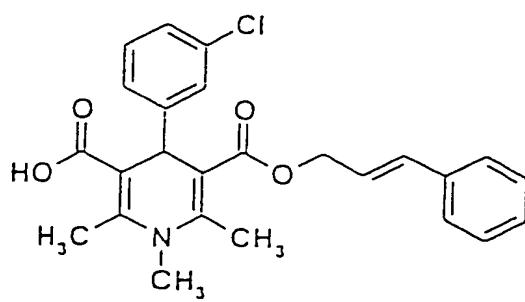
18



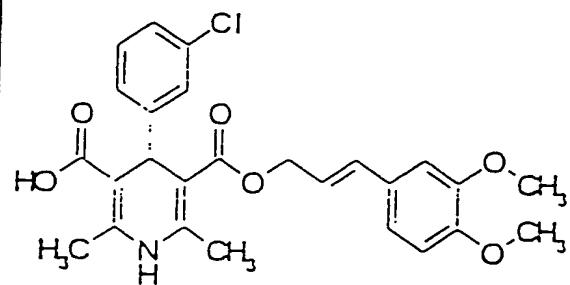
22



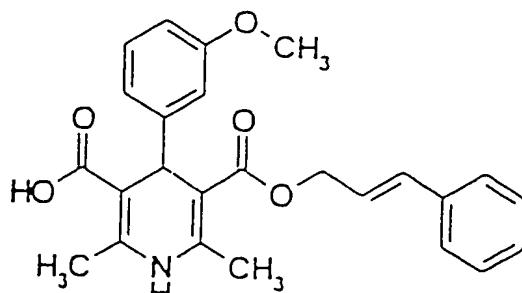
19



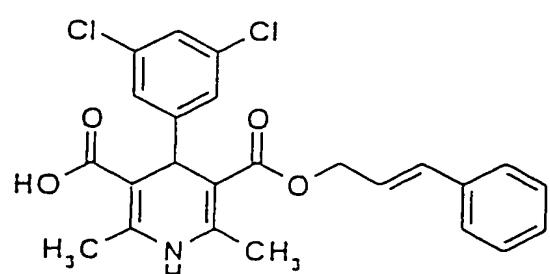
23



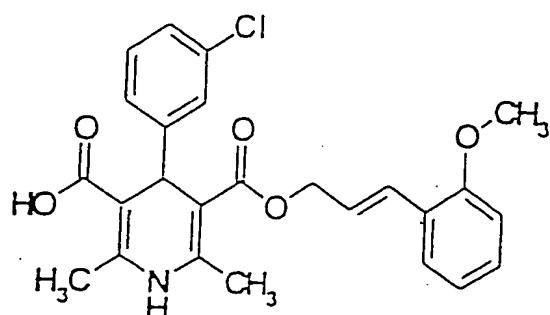
20



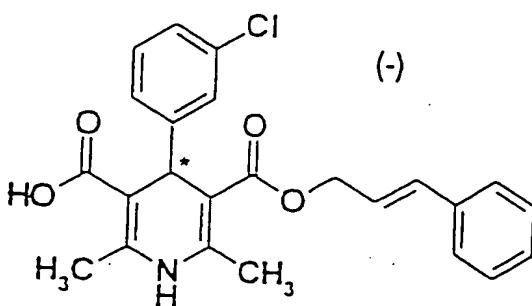
24



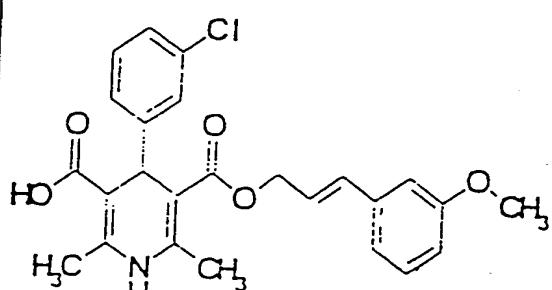
25



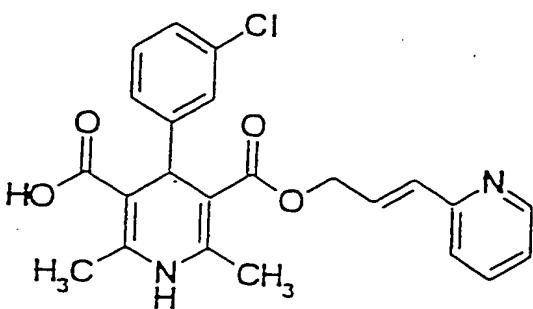
29



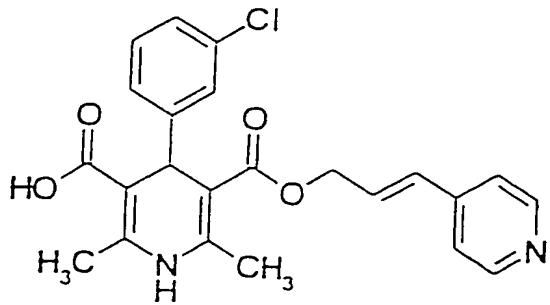
26



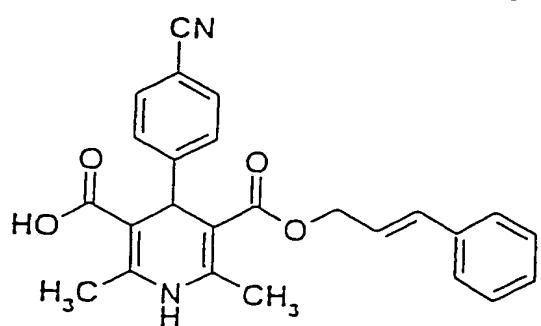
30



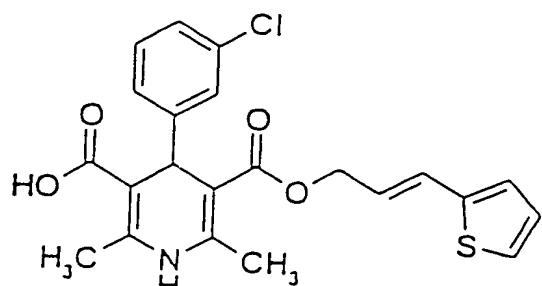
27



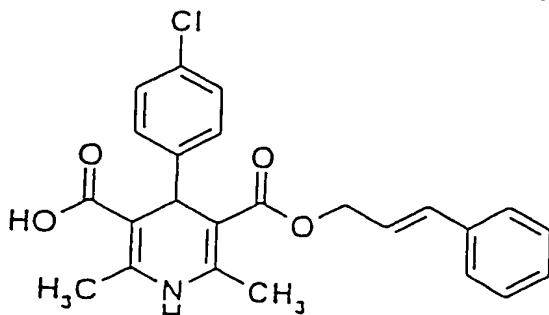
31



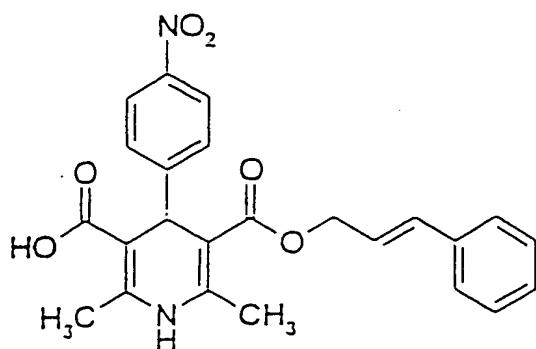
28



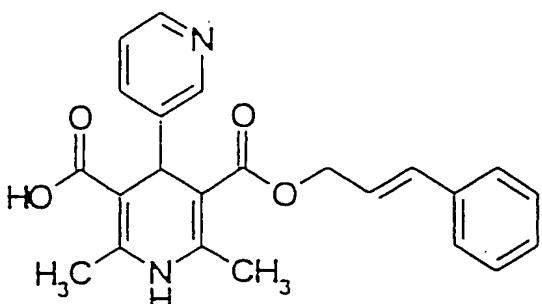
32



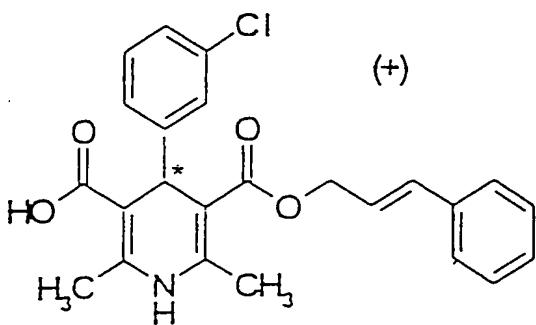
33



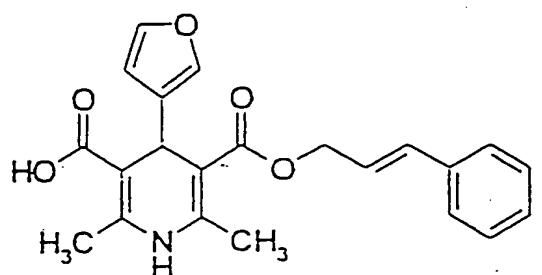
37



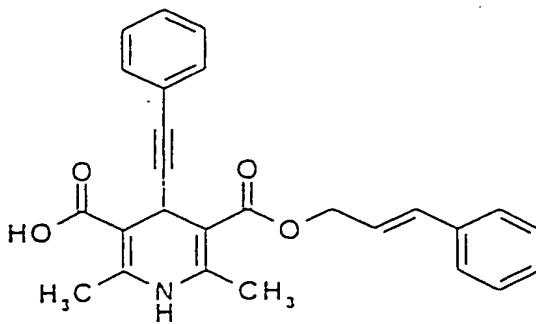
34



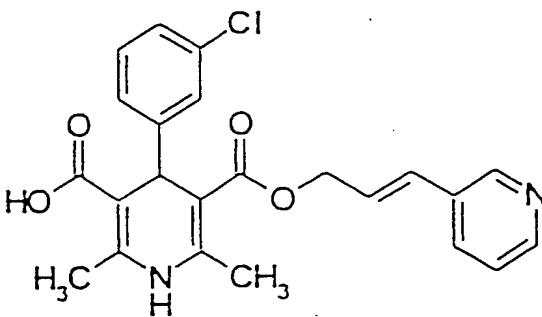
38



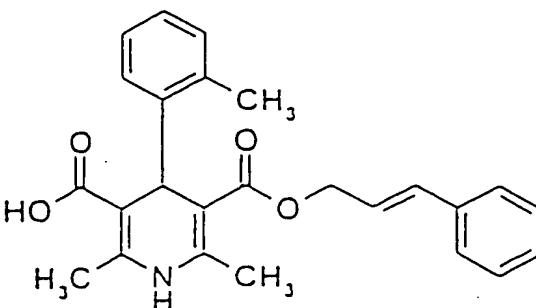
35



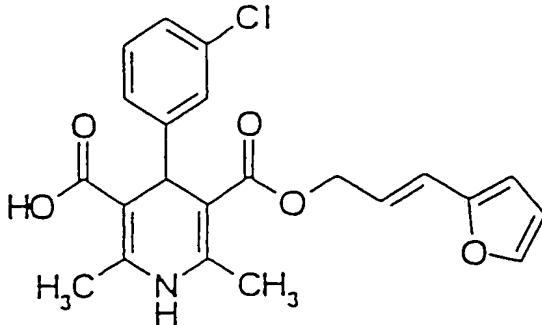
39



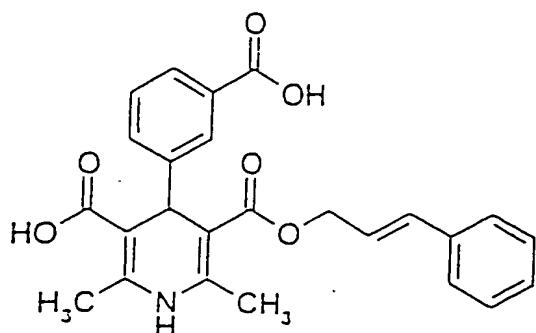
36



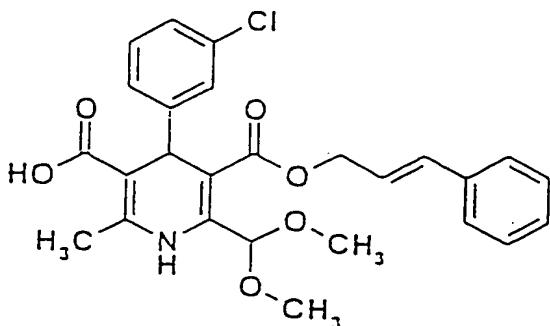
40



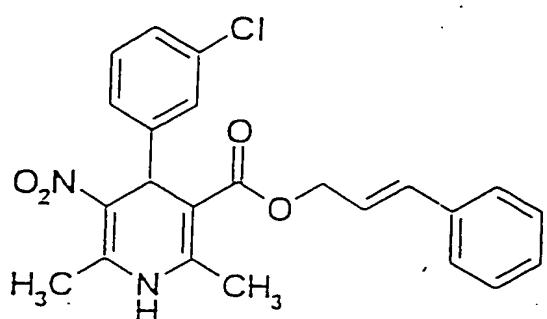
41



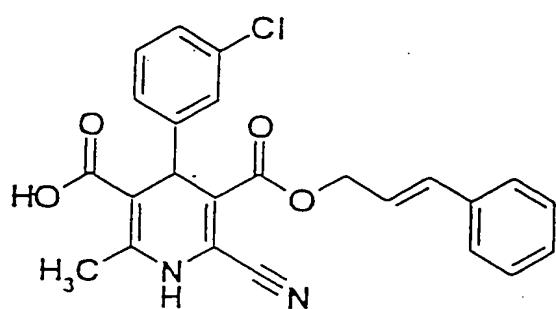
45



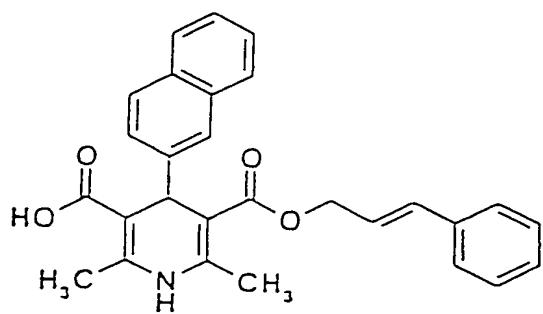
42



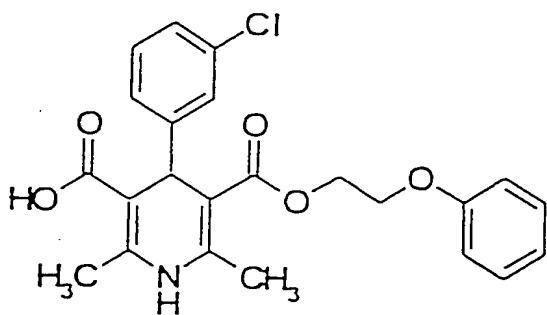
46



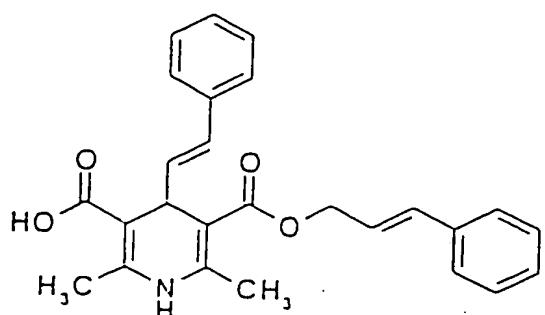
43



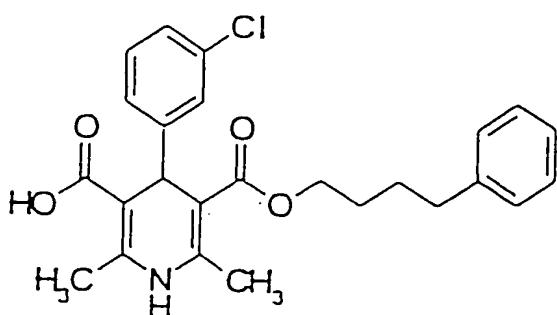
47



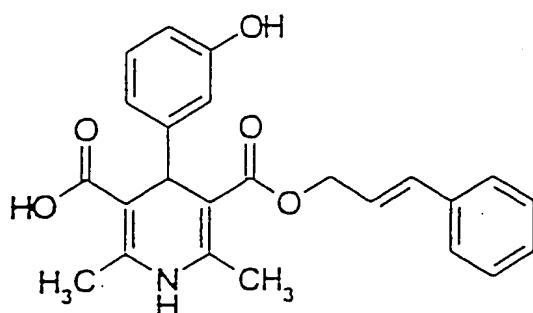
44



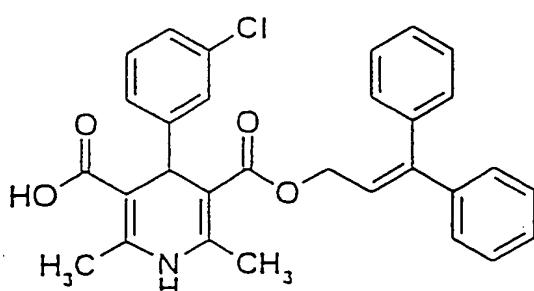
48



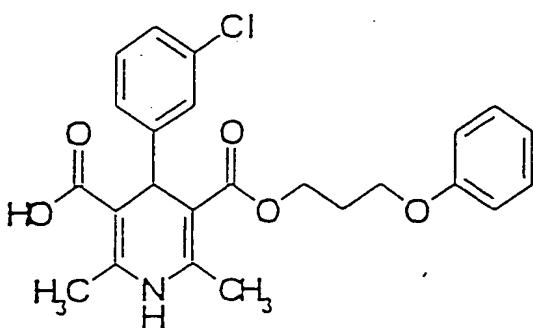
49



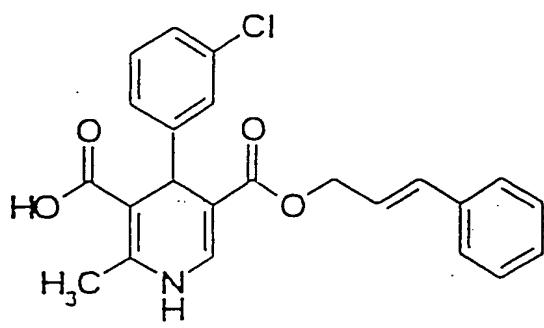
53



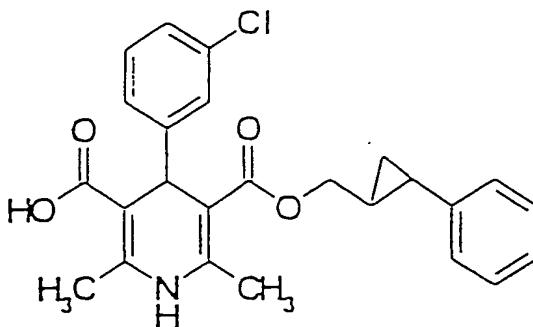
50



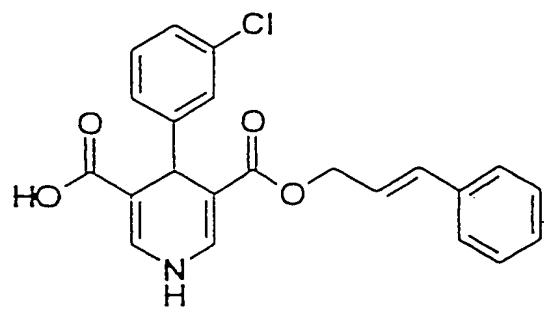
54



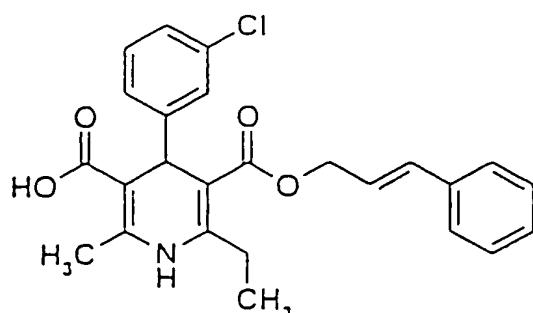
51



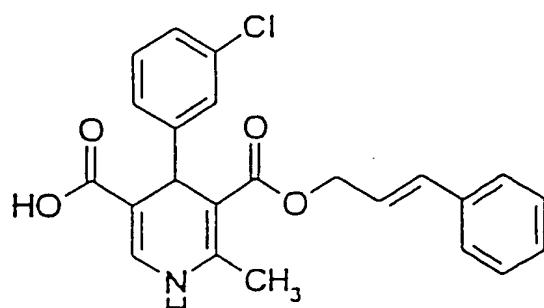
55



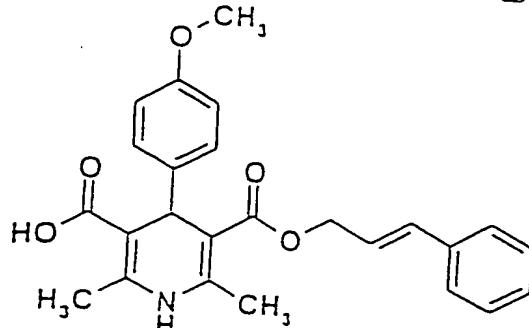
52



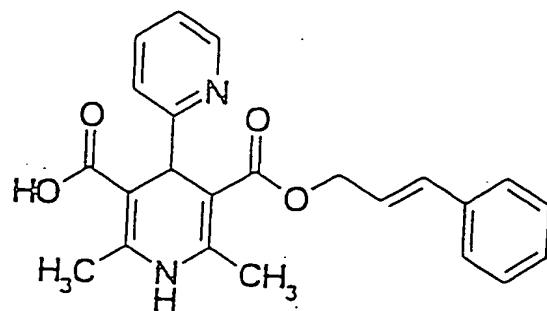
56



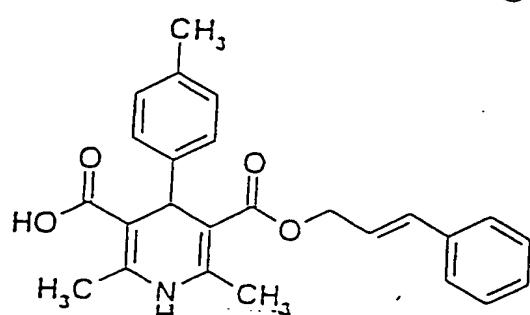
57



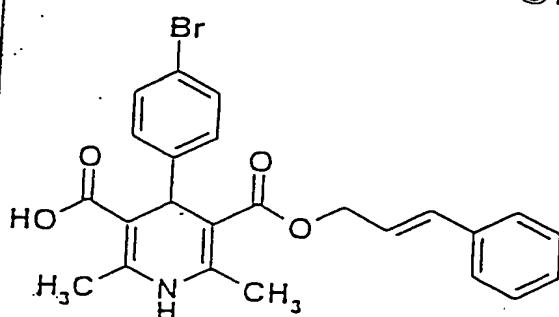
61



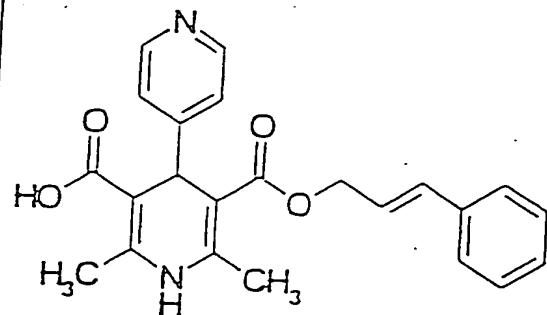
58



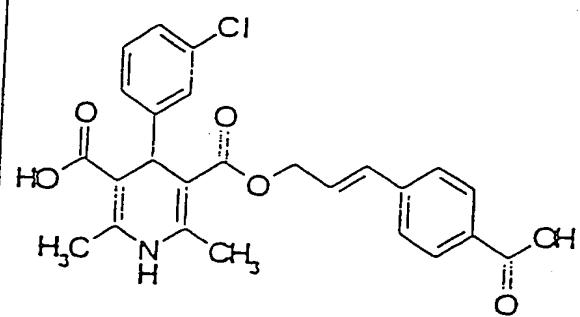
62



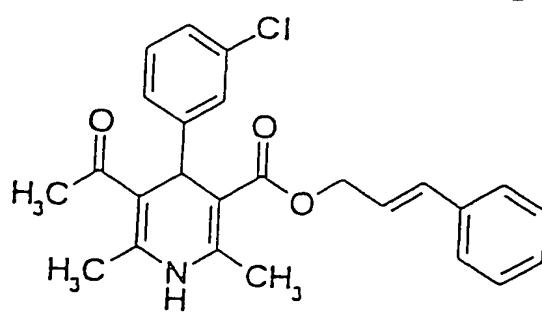
59



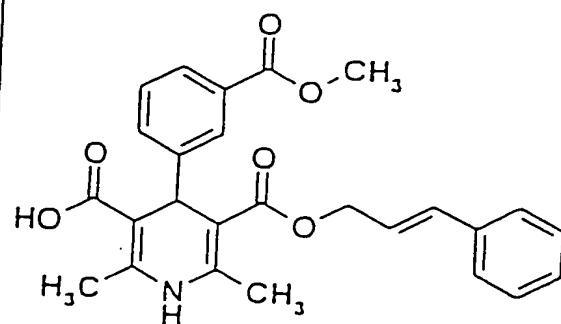
63



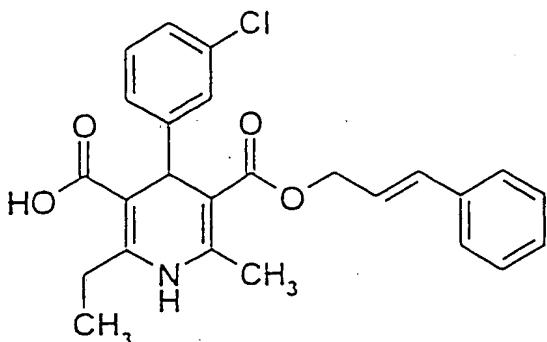
60



64



65



(試験例) N型カルシウムチャンネル阻害活性

ラット上頸交感神経節細胞のカルシウム電流をホールセルボルテージクランプ法により検出する下記に示す方法を用いることにより、本発明のジヒドロピリジン誘導体のN型カルシウムチャンネルに対する阻害活性を測定した。

1) ラット上頸交感神経節細胞の調製法

Wistar系ラット(2-4週齢)をペントバルビタール麻酔下に頸部を切開し上頸神経節を露出させた。取り出した一対の神経節はすぐに氷冷したCa²⁺-free Tyrode液で洗浄し、各々3-4個に切断し15分間Ca²⁺-free Tyrode液に放置した。15分後、パパイン(Washington Biochemicals (lot#35J557); 20 U/ml)で20分、2型コラゲナーゼ(Washington Biochemicals (CLS2); 5900 U/ml)とディスパーゼ(Calbiochem (lot#1312973); 16mg/ml)の混合液で1時間処理した。酵素処理後、ピペットティング操作により神経節細胞を機械的に単離した。なお、単離神経節細胞は6時間以内に実験に使用した。

2) カルシウム電流測定

ホールセルボルテージクランプ法により膜電位固定下にカルシウム電流を測定した。ピペット電極は硝子管(内径1.5mm; ナリシゲ)を電極作成器(PB-7, ナリシゲ)を用いて2段引きにより作成した。イオン電流はパッチアンプ(CEZ-230

0. 日本光電) で増幅し、10kHz でノイズをカット(E-3201B, NF Electronic Instrument) した後にストレージオシロスコープ(DS-9121, Iwatsu) でモニターし、同時に DAT data recorder (RD-120TE, TEAC) に取り込んだ。その後、1kHzのフィルターを通し、3kHzでpCLAMP software (Axon Instrument) を用い、コンピューター(Compaq DeskPro)に記録した。実験はすべて室温(25 ± 2 °C) で行なった。カルシウムチャンネルを介する電流測定はチャージキャリアとしてカルシウムの代わりに10mMバリウムを用いた(溶液組成参照)。交感神経節細胞においてバリウムはカルシウムよりカルシウムチャンネルの透過性が良く、またカルシウム依存性のチャンネル不活性化作用も少なかった。

試験化合物は村瀬ら、ブレイン・リサーチ (Brain Res.) 525, 84 (1990) のY-tube法により急速投与した。化合物はDMSOに溶解させて、10mM母液を調製した。使用した最高の薬物濃度で、ビヒクル (0.1%) は、カルシウム電流に対して有意な効果を有しなかった。

2) 溶液組成 Normal Tyrode's 液: NaCl; 143, KCl; 4, MgCl₂; 0.5, CaCl₂; 1.8, glucose; 5.5, NaH₂PO₄; 0.33, HEPES; 5 (mM), pH はtris-OH で7.4 に調整した。Ca-free Tyrode's 液: Normal Tyrode's 液の組成からCaCl₂ を除いたものを使用した。

カルシウム電流の測定用外液: 外液組成 (mM) TEACl; 144, CsCl; 4, BaCl₂; 1.8, MgCl₂; 0.53, glucose; 5.5, HEPES; 5 (pH 7.4)

パッテ電極内液: CsCl; 140, MgCl₂; 5, CaCl₂; 0.28, HEPES; 10 (pH 7.2), EGTA; 5. (pH 7.2)

3) 結果

電流は-60 mVの保持電位から0 mVの試験電位まで50 ms 間脱分極させることにより誘発した。この試験電位が電流電圧関係のピークであって、保持電位のドリフトによる誤差が減少するこの時点での阻害作用を評価した。上頸神経節細胞は Ts

ein らの報告通り、L型成分は殆どなく(5%以下)、85%以上はN型成分であった。一定のカルシウム電流を5連続パルスについて記録した後、試験化合物を0.1、1、10 μM の濃度で累積的に加えて評価した。各濃度の化合物の前処置時間は2分とし、このように測定したジヒドロピリジン誘導体の阻害活性は1 μM で10~70%であった。

さらに、0.1 μM でのジヒドロピリジン誘導体の阻害活性の測定結果を表-2に示す。

表-2

実施例	N-type阻害		IC50, nM
	0.1 μM (%)	100 nM (%)	
3	47.49	98	6.3(1.7)
8	31.45	75	32(21)
9	21.34	56	82(4.7)
14	28.56	70	50(3.2)
20	24.29	38	250(53)

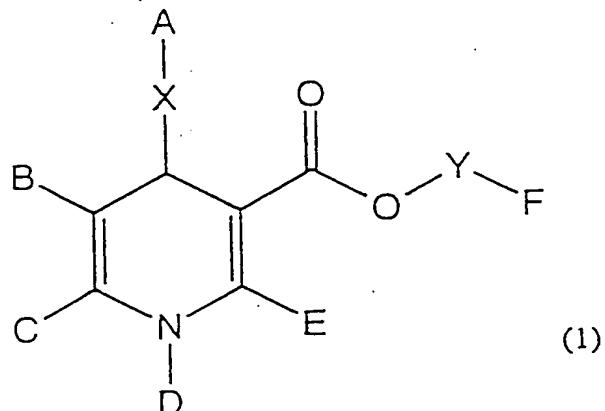
上記から明らかの如く新規ジヒドロピリジン誘導体は優れたN型カルシウムチャネル阻害活性を示した。また、L型カルシウムチャネルの阻害活性を測定したところいずれも活性は弱い物であった。

本発明の新規ジヒドロピリジン誘導体は選択的にN型カルシウムチャネル阻害活性を示した。従って本発明の新規ジヒドロピリジン誘導体は脳梗塞、脳出血(クモ膜下出血を含む)などの発症後急性期の虚血による脳障害の改善、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患(progress neurodegenerative disease)の諸症状改善、頭部損傷による脳障害の改善、糖尿病あるいは閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛および冷感の

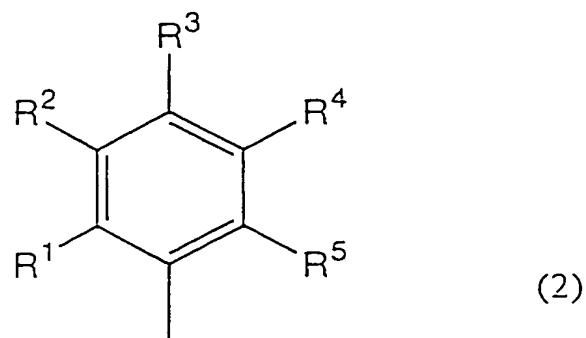
改善、手術後の痛み、偏頭痛、内蔵痛などの種々の痛みの改善、気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患、気分障害及びエタノール嗜癖禁断症状などの薬物嗜癖禁断症状の治療方法を提供するものである。

請求の範囲

1. 下記一般式(1)で示されるジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩。



(Aは下記一般式(2)、1-ナフチル、2-ナフチル、チオフェン-2-イル、フラン-3-イル、フラン-2-イル、ピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イルのいずれかを表し、



(式中R¹、R²、R³はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、

ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、またはアロイル基を表し、 R^2 、 R^4 はそれぞれ同じでも異なっても良く、

水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、またはアロイル基を表す。)

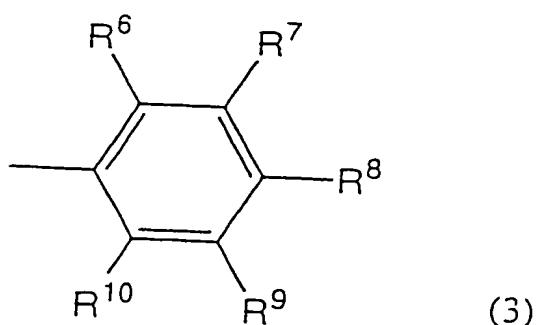
Bはカルバモイル基、シアノ基、ニトロ基、アセチル基、カルボキシル基を表し、

Cは水素原子、メチル基、エチル基、ジメトキシメチル基を表し、

Dは水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アリール低級アルキル基を表し、

Eは水素原子、メチル基、エチル基、ジメトキシメチル基、シアノ基を表し、

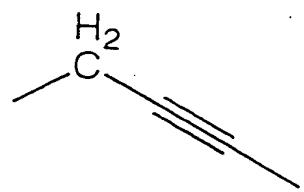
Fは下記一般式(3)、チオフェン-3-イル、チオフェン-2-イル、フラン-3-イル、フラン-2-イル、ピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イルのいずれかを表し、



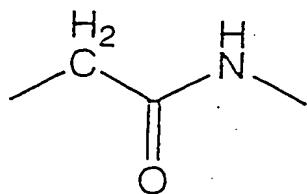
(式中 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} はそれぞれ同じでも異なっても良く、
水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、シアノ基、ニ
トロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキ
ニル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、
ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級ア
ルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ
低級アルケニル基、アリール低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、
またはアロイル基を表す。)

Xは原子間結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ を表し、

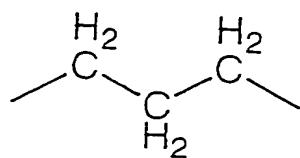
Yは下記一般式 (4) ~ (13) のいずれかを表す。



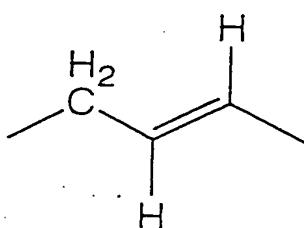
(4)



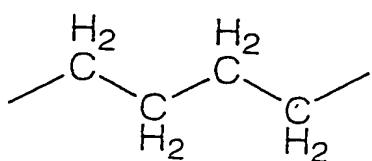
(10)



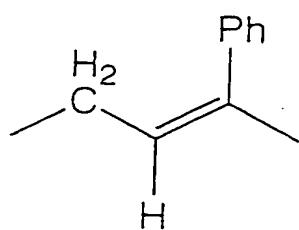
(5)



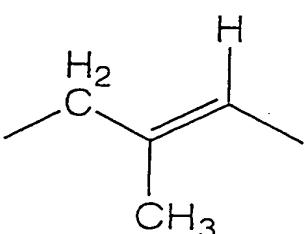
(11)



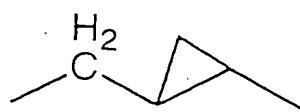
(6)



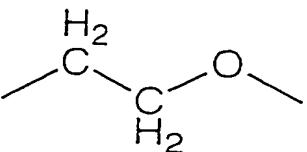
(7)



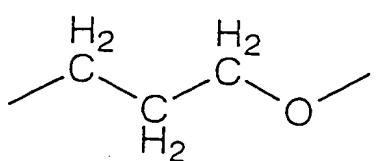
(12)



(8)



(13)



(9)

但し、 $R^1 \sim R^3$ はいずれか二つが結合して環を形成してもよい。]

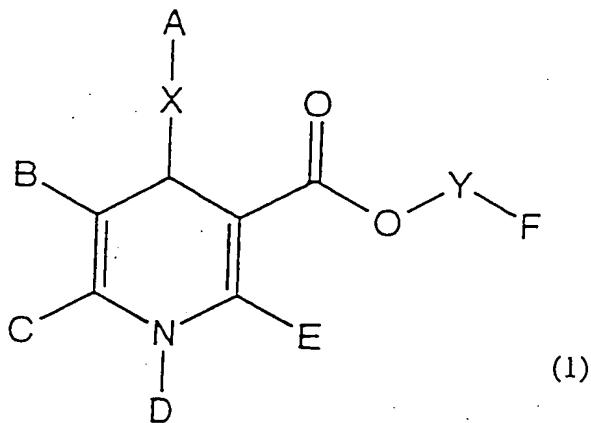
2. 一般式 (2) の R^1 、 R^3 、 R^5 がそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、または低級アルコキシカルボニル基を表し、
 R^2 、 R^4 がそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、または低級アルコキシカルボニル基である請求項 1 記載のジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩。
3. Dが水素原子、Xが原子間結合、Yが一般式 (I 1) である請求項 2 記載のジヒドロピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
4. Bがカルボキシル基である請求項 3 記載のジヒドロピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
5. Aが一般式 (2) で示され (但し、式中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は水素原子を、 R^2 は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基を表す)、Bがカルボキシル基、Cがメチル基、Dが水素原子、Eがメチル基、Fがフェニル基、Xが原子間結合である請求項 2 記載のジヒドロピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
6. Aが一般式 (2) で示され (但し、式中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は水素原子を、 R^2 は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基を表す)、Bがカルボキシル基、Cがメチル基、Dが水素原子、Eがメチル基、Fがフェニル基、Yが一般式 (I 1) である請求項 2 記載のジヒドロピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
7. Aが一般式 (2) で示され (但し、式中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は水素原子

を、R² は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基を表す)、Cがメチル基、Eがメチル基である請求項4記載のジヒドロピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

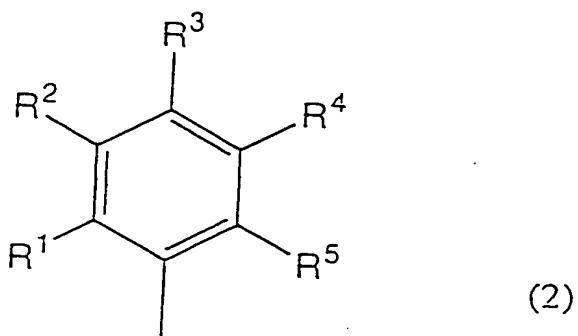
8. Aが一般式(2)で示され(但し、式中R¹、R³、R⁴、R⁵は水素原子を、R²は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基を表す)、Cが水素原子、またはメチル基、Fがフェニル基である請求項4記載のジヒドロピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
9. Aが一般式(2)で示され(但し、式中R¹、R³、R⁴、R⁵は水素原子を、R²は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基を表す)、Bがカルボキシル基、Cがメチル基、Eがメチル基、Fがフェニル基、Xが原子間結合、Yが一般式(11)である請求項2記載のジヒドロピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
10. Aが一般式(2)で示され(但し、式中R¹、R³、R⁴、R⁵は水素原子を、R²は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基を表す)、Eがメチル基、Fがフェニル基である請求項4記載のジヒドロピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
11. Aが一般式(2)で示され(但し、式中R¹、R³、R⁴、R⁵は水素原子を、R²は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基を表す)、Cがメチル基、Eがメチル基、Fがフェニル基である請求項3記載のジヒドロピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
12. Cがメチル基、Eがメチル基、Fがフェニル基である請求項4記載のジヒドロピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
13. Aが一般式(2)で示され(但し、式中R¹、R³、R⁴、R⁵は水素原子を、R²は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基を表す)である請求項12記載のジヒドロピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

14. Aが一般式(2)で示され(式中R¹、R³はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルコキシ基、またはアロイル基を表し、R²は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルコキシ基、またはアロイル基を表し、R⁴、R⁵は水素原子を表す。但し、R¹～R³はいずれか二つが結合して環を構成しても良い。)、Bがカルボキシル基、Cがメチル基、Dが水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、Eがメチル基、Fは一般式(3)で表され、式中、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、アリール低級アルコキシ基、またはアロイル基を表し、Xが原子間結合を表し、Yが一般式(5)、(11)または(12)を表す請求項1記載のジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩。

15. 下記一般式(1)で示されるジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩。



(Aは下記一般式(2)、1-ナフチル、2-ナフチル、チオフェン-3-イル、チオフェン-2-イル、フラン-3-イル、フラン-2-イル、ピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イルのいずれかを表し、



(式中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、または低級アルコキシカルボニル基を表す。但し、R²またはR⁴のいずれかは必ずニトロ基である。)

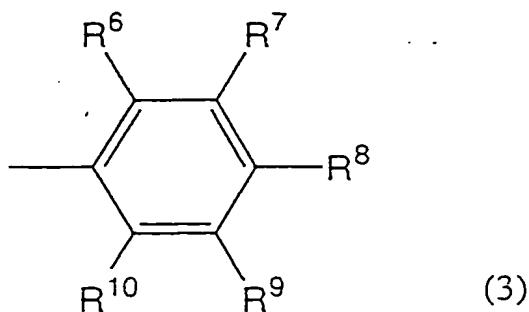
Bはカルバモイル基、ニトロ基、アセチル基を表し、

Cは水素、メチル基、エチル基、ジメトキシメチル基を表し、

Dは水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アリール低級アルキル基を表し、

Eは水素、メチル基、エチル基、ジメトキシメチル基、シアノ基を表し、

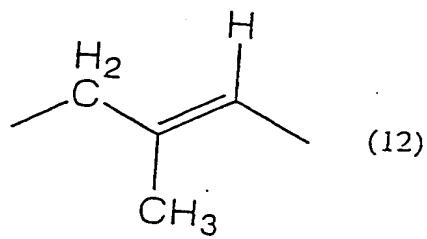
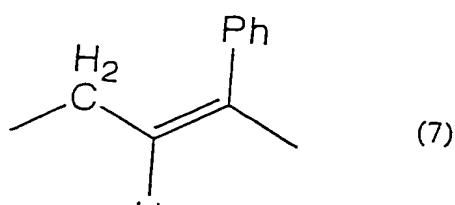
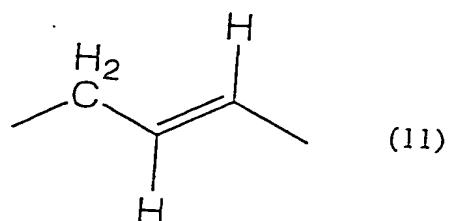
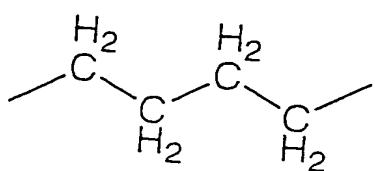
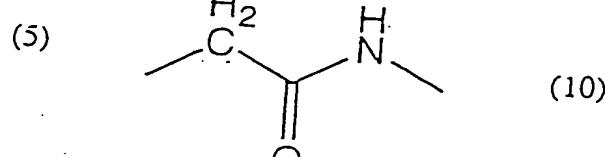
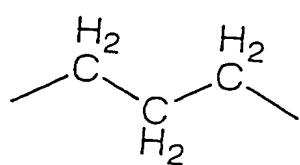
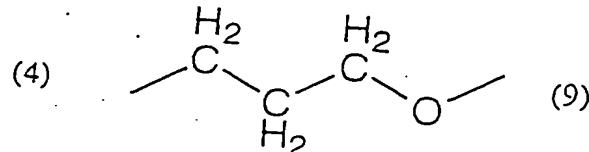
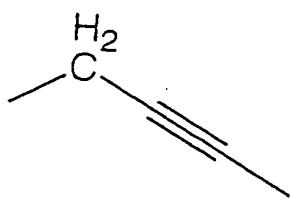
Fは下記一般式(3)、シクロヘキシル基、テオフェン-3-イル、テオフェン-2-イル、フラン-3-イル、フラン-2-イル、ピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イルのいずれかを表し、



(式中R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、または低級アルコキカルボニル基を表す。)

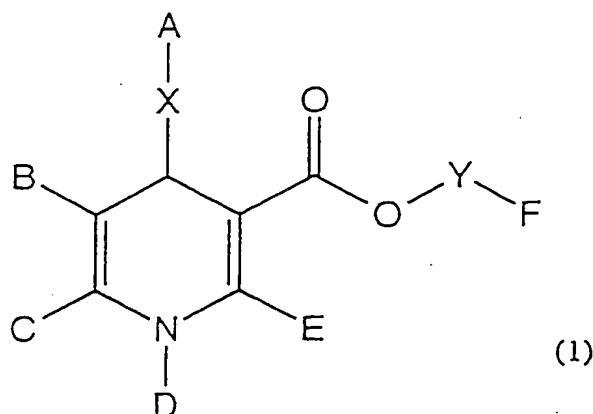
Xは原子間結合、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH=CH-、-C≡C-を表し、

Yは下記一般式(4)～(12)のいずれかを表し、

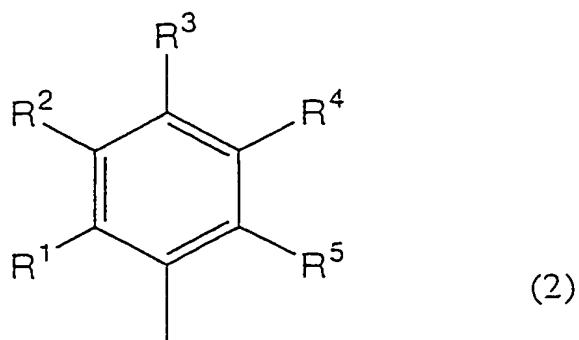


但し、R¹～R³ はいずれか二つが結合して環を形成してもよい。]

16. 下記一般式(1)で示されるジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤。



(Aは下記一般式(2)、1-ナフチル、2-ナフチル、チオフェン-3-イル、チオフェン-2-イル、フラン-3-イル、フラン-2-イル、ピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イルのいずれかを表し、



(式中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、シアノ基、ニ

トロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、またはアロイル基を表す。)

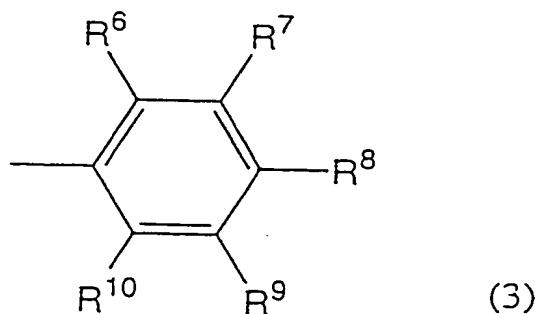
Bはカルバモイル基、シアノ基、ニトロ基、アセテル基、カルボキシル基を表し、

Cは水素原子、メチル基、エチル基、ジメトキシメチル基を表し、

Dは水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アリール低級アルキル基を表し、

Eは水素原子、メチル基、エチル基、ジメトキシメチル基、シアノ基を表し、

Fは下記一般式(3)、シクロヘキシル基、チオフェン-3-イル、チオフェン-2-イル、フラン-3-イル、フラン-2-イル、ピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イルのいずれかを表し、

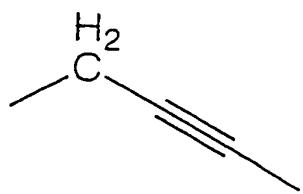


(式中R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、シアノ基、ニ

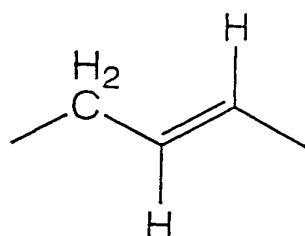
トロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、またはアロイル基を表す。)

Xは原子間結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ を表し、

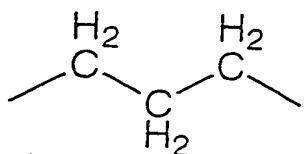
Yは下記一般式(4)～(16)のいずれかを表し、



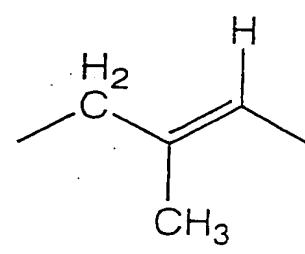
(4)



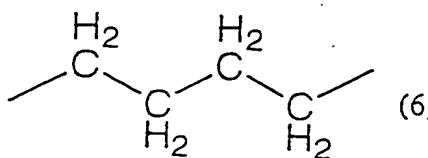
(11)



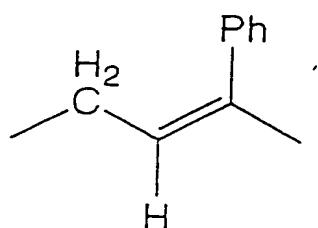
(5)



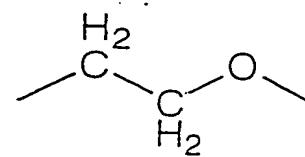
(12)



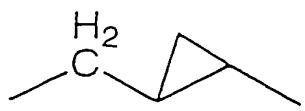
(6)



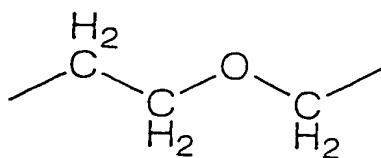
(7)



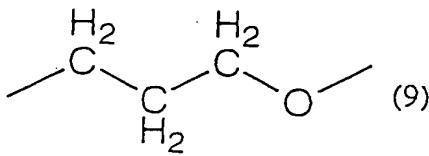
(13)



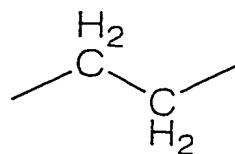
(8)



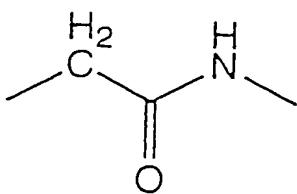
(14)



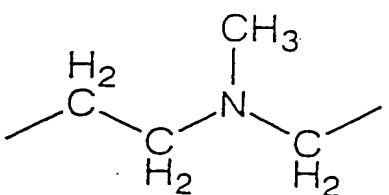
(9)



(15)



(10)



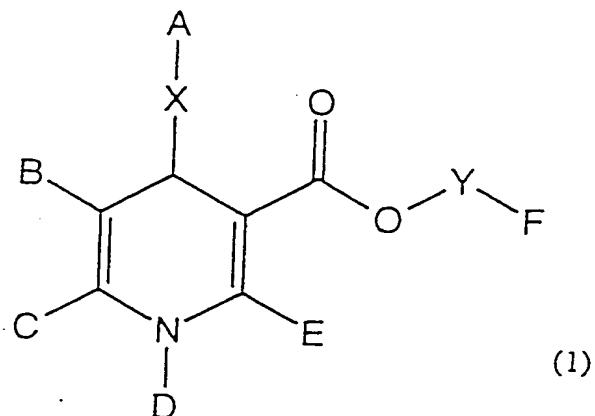
(16)

但し、 $R^1 \sim R^5$ はいずれか二つが結合して環を形成してもよい。]

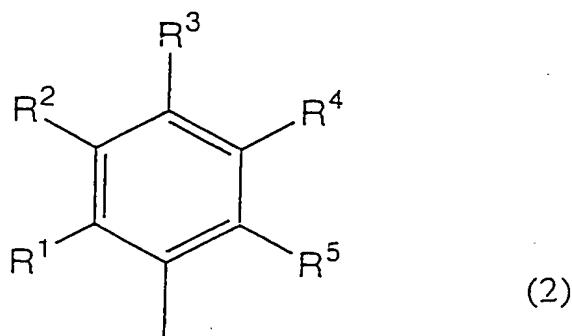
17. 一般式 (2) の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 がそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、または低級アルコキシカルボニル基である請求項 16 記載のN型カルシウムチャンネル拮抗剤。
18. Dが水素原子、Xが原子間結合、Yが一般式 (11) である請求項 17 記載のN型カルシウムチャンネル拮抗剤。
19. Bがカルボキシル基である請求項 18 記載のN型カルシウムチャンネル拮抗剤。
20. Aが一般式 (2) で示され (但し、式中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は水素原子を、 R^2 は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基を表す。) 、 Cがメチル基、Eがメチル基、Fがフェニル基である請求項 19 記載のN型カルシウムチャンネル拮抗剤。
21. Aが一般式 (2) で示され (但し、式中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は水素原子を、 R^2 はニトロ基を表す。) 、 Cがメチル基、Eがメチル基、Fがフェニル基である請求項 19 記載のジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤。
22. Aが一般式 (2) で示され (式中 R^1 、 R^3 はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルコキシ基、またはアロイル基を表し、

R^2 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルコキシ基、またはアロイル基を表し、 R^1 、 R^5 は水素原子を表す。但し、 $R^1 \sim R^3$ はいずれか二つが結合して環を構成しても良い。）、Bがカルボキシル基、Cがメチル基、Dが水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、Eがメチル基、Fは一般式(3)で表され、式中、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、アリール低級アルコキシ基、またはアロイル基を表し、Xが原子間結合を表し、Yが一般式(5)、(11)または(12)である請求項16記載のN型カルシウムチャンネル拮抗剤。

23. 下記一般式(1)で示されるジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内蔵痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状いずれかの治療剤。



(Aは下記一般式(2)、テオフェン-3-イル、テオフェン-2-イル、フラン-3-イル、フラン-2-イル、ピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イルのいずれかを表し、



(式中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲ

ノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、またはアロイル基を表す。)

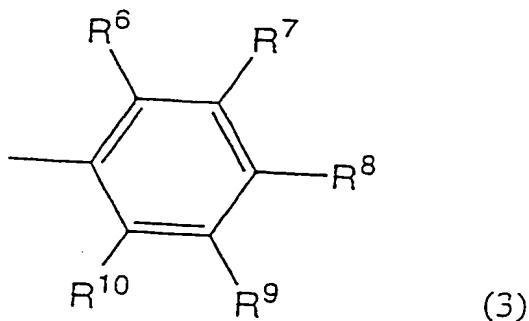
Bはカルバモイル基、シアノ基、ニトロ基、アセチル基、カルボキシル基を表し、

Cは水素、メチル基、エチル基、ジメトキシメチル基を表し、

Dは水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アリール低級アルキル基を表し、

Eは水素、メチル基、エチル基、ジメトキシメチル基、シアノ基を表し、

Fは下記一般式(3)、シクロヘキシル基、チオフェン-3-イル、チオフェン-2-イル、フラン-3-イル、フラン-2-イル、ピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イルのいずれかを表し、

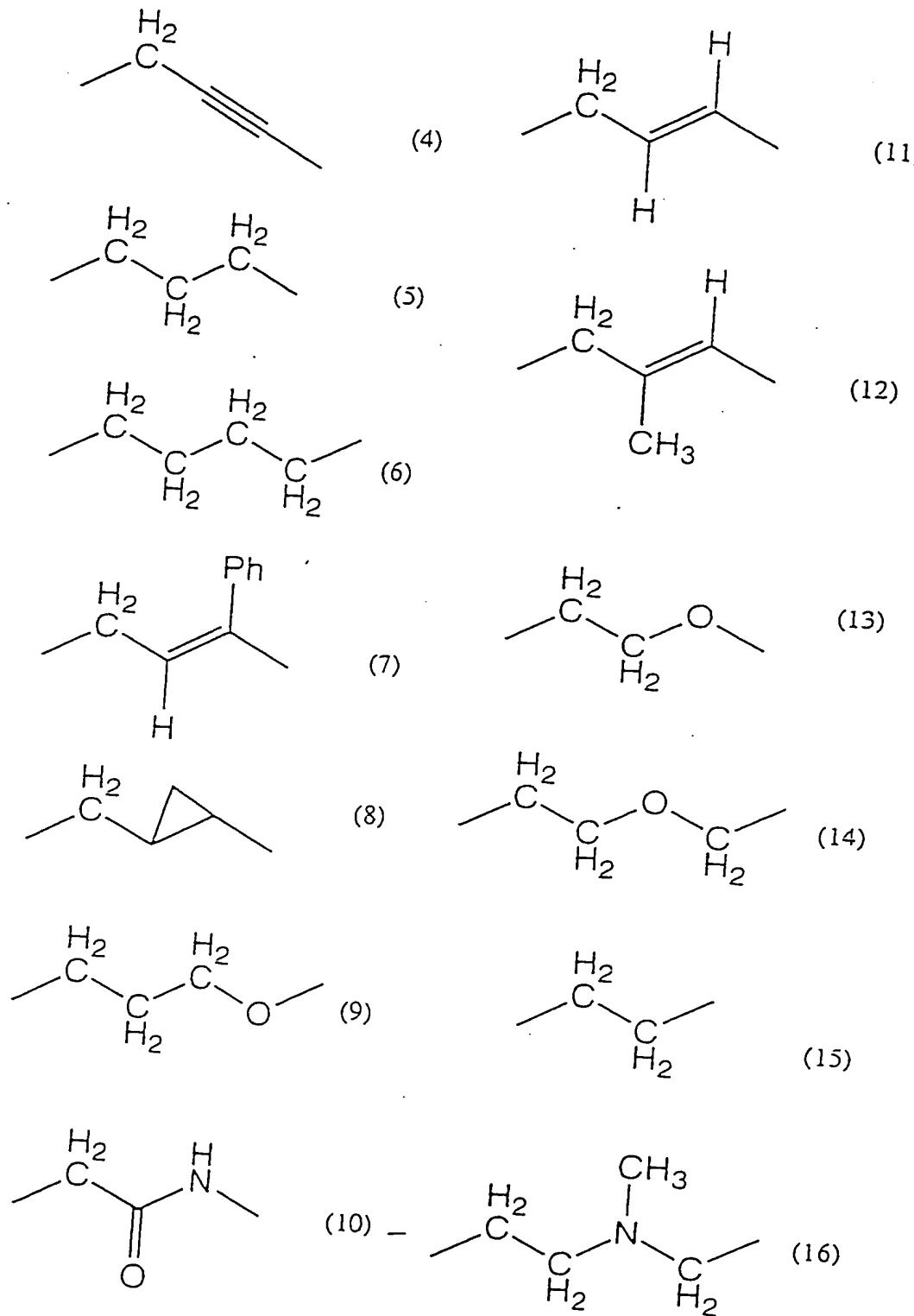


(式中R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲ

ノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、またはアロイル基を表す。)

Xは原子間結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ を表し、

Yは下記一般式(4)～(16)のいずれかを表し、



但し、 $R^1 \sim R^3$ はいずれか二つが結合して環を形成してもよい。]

24. 一般式 (2) の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 がそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、または低級アルコキシカルボニル基である請求項 2 3 記載の治療剤。

25. B がカルボキシル基、D が水素原子、X が原子間結合、Y が一般式 (1 1) である請求項 2 4 記載の治療剤。

26. A が一般式 (2) で示され (式中 R^1 、 R^3 はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルコキシ基、またはアロイル基を表し、

R^2 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルコキシ基、またはアロイル基を表し、 R^1 、 R^3 は水素原子を表す。但し、 $R^1 \sim R^3$ はいずれか二つが結合して環を構成しても良い。) 、B がカルボキシル基、C がメチル基、D が水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、E がメチル基、F は一般式 (3) で表され、式中、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、

低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、アリール低級アルコキシ基、またはアロイル基を表し、
Xが原子間結合を表し、Yが一般式 (5)、(11) または (12) である請求項 2 3 記載の治療剤。

27. 請求項 1 記載のジヒドロピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩と担体及び／又は希釈剤とを含有する医薬組成物。
28. 請求項 2 記載のジヒドロピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩と担体及び／又は希釈剤とを含有する医薬組成物。
29. 請求項 3 記載のジヒドロピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩と担体及び／又は希釈剤とを含有する医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/01878

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁶ C07D211/90, A61K31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D211/80-90, A61K31/445

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X /Y /A	HOSONO, M., et al., "Inhibitory Effect of Cilnidipine on Vascular Sympathetic Neurotransmission and Subsequent Vasoconstriction in Spontaneously Hypertensive Rats" Jpn. J. Pharmacology 1995, Vol. 36, No. 2, p.127-134	1-22, 27-29 /1-22, 27-29 /23-26
X /Y	NAKAYAMA, N., et al., "Antihypertensive Activity of OPC-13340, a New Potent and Long-Acting Dihydropyridine Calcium Antagonist, in Rats" Journal of Cardiovascular Pharmacology 1990, Vol. 15, No. 5, p.836-844, Particularly Summary, p.837, FIG. 1	1-15, 27-29 /16-22
P, X /P, Y	UNEYAMA, H., et al., "Blockade of N-type Ca ²⁺ current by cilnidipine (FRC-8653) in acutely dissociated rat sympathetic neurones" British Journal of Pharmacology 1997, Vol. 122, No. 1, p.37-42	1-22, 27-29 /16

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
July 28, 1998 (28. 07. 98)Date of mailing of the international search report
August 11, 1998 (11. 08. 98)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/01878

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X /Y	JP, 61-68488, A (Bayer AG.), April 8, 1986 (08. 04. 86), Claims ; Example 19 & EP, 173948, A1 & ES, 8609305, A & ES, 8802309, A	1, 15, 23, 27 /16
Y	JP, 63-258874, A (Bayer AG.), October 26, 1988 (26. 10. 88), Claims ; Examples 10, 18 to 20 & EP, 287866, A1 & US, 4876255, A	1-22, 27-29

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP98/01878

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07D 211/90, A61K 31/445

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07D 211/80-90, A61K 31/445

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)

REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	HOSONO, M., et al, "Inhibitory Effect of Cilnidipine on Vascular Sympathetic Neurotransmission and Subsequent Vasoconstriction in Spontaneously Hypertensive Rats" Jpn. J. Pharmacology 1995, Vol 36, No. 2, p. 127-134	1-22, 27-29
/Y		/1-22, 27-29
/A		/23-26
X	NAKAYAMA, N., et al, "Antihypertensive Activity of OPC-13340, a New Potent and Long-Acting Dihydropyridine Calcium Antagonist, in Rats" Journal of Cardiovascular Pharmacology 1990, Vol 15, No. 5, p. 836-844, 特に、Summary, p. 837, FIG. 1	1-15, 27-29
/Y		/16-22

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「I」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28. 07. 98

国際調査報告の発送日

11.08.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

小川 康子

4C 8014

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP98/01878

C (続き) 関連すると認められる文献		引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X /P, Y		UNEYAMA, H., et al, "Blockade of N-type Ca^{2+} current by cilnidipine(FRC-8653) in acutely dissociated rat sympathetic neurones" British Journal of Pharmacology 1997, Vol 122, No. 1, p. 37-42		1-22, 27-29 /16
X /Y		JP, 61-68488, A (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト) 8. 4月. 1986 (08. 04. 86), 特許請求の範囲及び実施例19 &EP, 173948, A1 &ES, 8609305, A &ES, 8802309, A		1, 15, 23 , 27 /16
Y		JP, 63-258874, A(バイエル・アクチエンゲゼルシャフト) 26. 10月. 1988 (26. 10. 88), 特許請求の範囲及び実施例10, 18~20 &EP, 287866, A1 &US, 4876255, A		1-22, 27-29